

Introdução

Fisiologia da vitamina D

A vitamina D (vit D) é fundamental na manutenção da homeostasia do cálcio e do fósforo, através da sua acção a nível intestinal, renal e ósseo. Tem algumas particularidades únicas, uma vez que pode ser sintetizada na pele a partir da exposição à luz solar, sendo uma pequena parte proveniente de fontes alimentares (100 a 200 UI por dia), e a forma activa funciona como uma hormona esteróide.¹

O termo “vitamina D” refere-se a 2 precursores biologicamente inactivos, colecalciferol (vit D3) e ergocalciferol (vit D2).² A vit D2 é essencialmente de origem vegetal e fúngica (leveduras, cogumelos) e a vit D3 é de origem animal (encontrada nomeadamente nos peixes gordos, como o salmão, a cavala ou o arenque).^{2,3} Ambas as formas podem, assim, ser obtidas a partir da dieta. A vit D2 ou D3 ingerida é incorporada em quilomicrons, que são absorvidos pelo sistema linfático e passam à circulação sistémica.³ A vit D circula ligada à proteína de ligação à vitamina D e pode ser armazenada nos adipócitos.³

A vit D3 é também a forma produzida na pele a partir do 7-desidrocolesterol (7-DHC) das membranas celulares, após exposição à radiação ultravioleta B (UVB) entre 290 e 320 nm,^{2,4} em duas etapas sucessivas (inicialmente é produzida pré-vitamina D3 que é imediatamente convertida em vit D3).³ Porém, o efeito da exposição solar é limitado, uma vez que, mesmo após uma exposição prolongada, apenas 10 a 20% do 7-DHC é transformado em vit D3,^{2,4} o que também é conseguido após uma exposição suberitemogénica, sendo o restante convertido em metabolitos inactivos.² Também por essa razão, a exposição solar excessiva não causa intoxicação por vit D.⁵

Quer o colecalciferol quer o ergocalciferol requerem 2 reacções de hidroxilação sucessivas para se tornarem biologicamente activos.² A primeira hidroxilação ocorre no fígado, pela 25-hidroxilase (CYP27A1), e resulta na 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) ou calcidiol.² Esta forma reflecte a ingestão recente e / ou a produção cutânea das formas inactivas da vit D e permite avaliar as reservas da vitamina.² Esta é a forma doseada pelos métodos de rotina, porque é fácil de dosear, tem maior semi-vida em circulação (2 a 3 semanas) e os seus níveis correlacionam-se bem com os aspectos clínicos.² A segunda reacção de hidroxilação ocorre no rim, pela 1 α -hidroxilase (CYP27B1), e daí deriva a forma

biologicamente activa da vitamina, 1,25-di-hidroxivitamina D (1,25(OH)₂D) ou calcitriol.² Os níveis de 1,25(OH)₂D são inferiores aos de 25(OH)D, mas a primeira tem uma afinidade muito maior para o receptor e é biologicamente mais potente.⁶

A 1,25-(OH)₂D, após entrar na célula-alvo, liga-se a receptores nucleares, os receptores da vit D (VDRs) e activa-os.^{5,7} Estes complexos ligam-se a sequências de ADN, os elementos responsivos à vit D, alterando a transcrição génica.^{5,7} Estes complexos podem ainda formar heterodímeros com outras moléculas.^{5,7} Actualmente, há evidência de que, além dos receptores nucleares clássicos, existem VDRs ligados à membrana celular que, através da modulação de fluxos iónicos e geração de segundos mensageiros, iniciam vias de resposta rápida não genómica.⁸

Admite-se que os tecidos que expressam VDRs possam responder à vit D e, nesse sentido, os VDRs estão presentes no intestino delgado, osso e rim, os alvos clássicos da vit D.⁹

No intestino delgado, a 1,25(OH)₂D estimula a absorção do cálcio e fósforo. Sem vit D, apenas 10-15% do cálcio da dieta e cerca de 60% do fósforo são absorvidos; a vit D aumenta-a em 30-40% e em 80%, respectivamente.³ Note-se que o cálcio é absorvido no intestino por um mecanismo passivo independente da vit D e por um mecanismo activo dependente da vit D.² Assim, quando ocorre um aumento da 25(OH)D de 20 para 32 ng/ml, a absorção do cálcio aumenta em 45 a 65%.³ Este efeito é mediado pela interacção da 1,25(OH)₂D com o receptor da vitamina D – receptor X do ácido retinóico (VDR-RXR), que aumenta a expressão do canal de cálcio epitelial e da calbindina 9K, uma proteína de ligação ao cálcio.³

O fósforo e o cálcio séricos e a paratormina (PTH) regulam a produção renal de 1,25(OH)₂D.^{3,5,10} O aumento da secreção de PTH (que ocorre nomeadamente quando há hipocalcemia) aumenta a actividade da 1 α -hidroxilase renal, aumentando a produção de 1,25(OH)₂D.³ Nas glândulas paratiroideias também existe actividade 1 α -hidroxilase e produção local de 1,25(OH)₂D.³ A 1,25(OH)₂D inibe a síntese e secreção de PTH e, assim, resulta num mecanismo de *feedback* negativo.³ A PTH aumenta a conversão de 25(OH)D em 1,25(OH)₂D o que, em situação de hipovitaminose, por sua vez, contribui para exacerbar o *deficit* de vit D.³ O factor de crescimento dos fibroblastos 23 (FGF-23), cuja segregação no osso é estimulada pela hiperfosfatémia, diminui a actividade da 1 α -hidroxilase renal.³

Assim, quando a dieta é rica em cálcio, é absorvida uma grande quantidade deste elemento por difusão passiva, o que faz diminuir a secreção de PTH e subsequentemente diminui a produção renal de vit D.² Em oposição, quando a dieta é pobre em cálcio, os níveis de PTH são mais elevados e, portanto, haverá maior produção de vit D, que é necessária para manter a absorção intestinal activa do cálcio.² De acordo com o referido, em condições de hipocalcémia, ocorre elevação da PTH.^{3,11} Por essa razão, normalmente, os níveis de 25(OH)D estão inversamente associados aos níveis de PTH até a 25(OH)D ser de 30 a 40 ng/ml, a partir do qual o nível de PTH atinge o mínimo.^{3,12} A hipomagnesiémia inibe a secreção de PTH, pelo que o hiperparatiroidismo secundário pode não ser evidente mesmo com 25(OH)D abaixo dos 20 ng/ml.³

O hiperparatiroidismo secundário (convencionalmente definido como PTH > 65 pg/ml) permite manter uma calcémia normal, através da mobilização do cálcio dos ossos por aumento da actividade dos osteoclastos, enquanto aumenta a excreção renal de fosfato.^{2,5} Assim, a fosfatémia pode estar normal ou reduzida. Os defeitos de mineralização óssea daqui resultantes podem conduzir ao raquitismo nas crianças ou à osteomalacia nos adultos, as doenças classicamente associadas com deficiência grave de vit D.²

No osso, a vit D estimula a expressão do ligando do receptor activador do factor nuclear kB (RANKL) pelos osteoblastos, que por sua vez interage com o receptor activador do factor nuclear kB (RANK) induzindo os pré-osteoclastos a tornarem-se osteoclastos, que dissolvem a matriz e mobilizam cálcio, fósforo e outros minerais do esqueleto.³

No rim, a 1,25(OH)₂D estimula a reabsorção de cálcio do filtrado glomerular, no tubo contornado proximal.³

Vários tecidos e células possuem actividade 1 α -hidroxilase, o que pode ser responsável pela regulação de mais de 200 genes, que podem justificar muitos dos efeitos pleiotrópicos que, actualmente, se atribuem à vit D.^{3,13} Por outro lado, os VDRs nucleares estão presentes na maioria das células e tecidos,^{3,13} de que são exemplos o cérebro, próstata, mama, cólon, linfócitos activados, macrófagos, pele e o músculo esquelético, pelo que se pode admitir que estes tecidos também estejam sob a regulação da vit D.^{2,14}

Actualmente, como será explicitado mais adiante, parece claro que entre os efeitos da vit D estão a inibição da proliferação celular e a indução da diferenciação terminal, a inibição da angiogénese, a estimulação da produção de insulina, a inibição da produção de renina e a estimulação da produção de catelicidina dos macrófagos.^{3,13}

A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ também estimula a sua própria destruição através do aumento da expressão da 24-hidroxilase (CYP24R), que metaboliza a $25(\text{OH})\text{D}$ e a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ numa forma hidrossolúvel inactiva, o ácido calcitróico, que é excretado na biliar.³ Alguns tecidos têm actividade 24-hidroxilase e, assim, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ produzida localmente pode ser inactivada e não entrar na circulação e não ter efeitos sistémicos.³

Determinação do *status* de vitamina D – hipovitaminose D

De acordo com as orientações da *Endocrine Society*, apenas deve ser feito rastreio de *deficit* de vit D nos indivíduos em risco, nomeadamente idosos, institucionalizados, grávidas e mulheres pós-menopausa, não sendo recomendado rastrear a população em geral.¹

O doseamento da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ não fornece informação fidedigna sobre o conteúdo corporal de vit D, dado que, na presença de *deficit* desta vitamina, há elevação da PTH, o que aumentará a actividade renal da 1α -hidroxilase, promovendo a conversão da $25(\text{OH})\text{D}$ em $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Como a primeira existe em maior concentração que a segunda, com o aumento da conversão, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pode ser normal mesmo em situação de *deficit* de vit D.¹⁵ Assim, o nível sérico de $25(\text{OH})\text{D}$ é o melhor indicador do conteúdo corporal de vit D, reflectindo a vitamina obtida a partir da ingestão alimentar e da exposição à luz solar, bem como a conversão hepática da vit D dos depósitos adiposos.¹⁶ Não está recomendado o doseamento de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sérica por rotina.¹

Embora existam vários métodos de dosear a $25(\text{OH})\text{D}$ (por radioimunoensaio, ensaios enzimáticos e cromatografia líquida com espectrometria de massa), a precisão e exactidão destes testes continua problemática.¹⁷

A avaliação exacta do conteúdo corporal requer a medição do nível total de $25(\text{OH})\text{D}$ (ou seja, 25-hidroxivitamina D2 mais 25-hidroxivitamina D3). Alguns imunoensaios detectam preferencialmente uma das formas, podendo levar a erros de interpretação e classificação clínica.¹⁷ Para resolver os problemas decorrentes dos métodos de imunoensaio desenvolveram-se técnicas baseadas em cromatografia líquida e espectrometria de massa, que permitem a medição simultânea das duas formas de $25(\text{OH})\text{D}$; contudo, não há uma calibração de referência consensual.¹⁶ Actualmente, existem também ensaios que medem com precisão os níveis totais de $25(\text{OH})\text{D}$, graças a anticorpos que são específicos para ambas as formas. O radio-imuno-ensaio com marcador ^{125}I tornou-se o padrão para o

diagnóstico clínico da deficiência nutricional de vit D e tem sido utilizado na maioria dos estudos, onde tem sido correlacionado com diversas condições.¹⁶

Apesar da melhoria dos ensaios da 25(OH)D, a variabilidade dos resultados laboratoriais está sempre presente. A imprecisão analítica de qualquer método quantitativo resulta das limitações do próprio método, humanas e instrumentais, que dificultam a aplicação de limites diagnósticos rígidos.¹⁵

A referida variabilidade dos métodos laboratoriais e a ausência de valores de referência unanimemente aceites dificulta a classificação do *deficit* de vit D. Até mesmo a nomenclatura utilizada é controversa, sendo empregues os termos insuficiência, deficiência, hipovitaminose, conforme as referências.

Tem sido definida a deficiência de vit D como um nível sérico de 25(OH)D inferior a 20 ng/ml (50 nmol/l) e insuficiência de vit D quando o nível de 25(OH)D está entre 21 e 29 ng/ml (51-74 nmol/l).^{1,3,11,18}

Idealmente, também a eficiência da absorção do cálcio deve ser levada em conta na definição da insuficiência da vit D. Parece existir algum consenso de que valores plasmáticos de 25(OH)D inferiores a 30-32 ng/ml indicam um *deficit* relativo de vit D e este valor de corte é sugerido com base no papel da vit D na absorção do cálcio e do fósforo.^{16,19}

A malabsorção do cálcio não ocorre até valores graves de deficiência de vitamina D, devido à resposta da PTH, com consequente manutenção dos níveis de 1,25(OH)₂D.²⁰ Por isso, actualmente, tem sido considerado que os níveis séricos ideais de 25(OH)D são aqueles para os quais a absorção de cálcio está optimizada, os níveis de PTH reduzidos e se obtém o maior benefício para o osso e função muscular.¹ Na prática, estas duas razões justificam a recomendação actual de que a definição do limite inferior do intervalo normal de 25(OH)D seja 30 ng/ml (75 nmol/l),¹ apesar de também não ser unanimemente aceite. Assim, está demonstrado que é abaixo deste valor que os níveis de PTH se elevam; por outro lado, a absorção activa de cálcio é a ideal quando o nível de 25(OH)D é 30 ng/ml.¹⁶

O termo “deficiência” de vit D, em geral, tem sido aplicado para as situações em que há manifestações clínicas, ou seja, raquitismo e osteomalacia, o que ocorre com 25(OH)D inferior a 17,5 a 25 nmol/l. Por outro lado, a “insuficiência” é um termo que tem sido utilizado para definir as situações em que não existe a referida evidência clínica, mas há evidência laboratorial de hipovitaminose D, designadamente uma PTH sérica normal, mas

que pode ser diminuída com suplementação com vit D.^{21,22} Contudo, o limiar acima do qual deixa de haver supressão da PTH é difícil de determinar, sobretudo nos idosos, nos quais pode variar entre 30 e 100 nmol/l.^{2,18,23,24} Esta variabilidade pode ser explicada pela ingestão de cálcio, existindo uma relação inversa entre a ingestão de cálcio e o limiar.²⁴

Outra definição, mais recente, de insuficiência tem em conta a associação encontrada em estudos populacionais entre os níveis de 25(OH)D e as consequências negativas na saúde. Entre estas, destacam-se estudos epidemiológicos que encontraram correlação entre níveis elevados de 25(OH)D e menor prevalência de algumas neoplasias (cancro da próstata ou adenoma colo-rectal), doenças auto-imunes, esclerose múltipla, fibromialgia, e estudos controlados que encontraram relação com a força muscular e a frequência das quedas nos idosos.^{2,25}

Entretanto, Hollis encontrou um valor médio de 25(OH)D em nadadores salvadores de 161 nmol/l (64 ng/ml), o que é cerca de 2,4 vezes superior à média de indivíduos com menor exposição solar 68,3 nmol/l.²⁶ Este tipo de achados, leva a que alguns autores defendam que o estado de suficiência de vit D deverá ser definido tendo em conta os valores encontrados em indivíduos sujeitos a exposição solar desprotegida, uma vez que foi nesse tipo de ambiente que os humanos evoluíram.²⁷ Contudo, os nadadores salvadores apresentam frequentemente hipercalcúria, sinal precoce de hipervitaminose D, sugerindo que o limite superior normal de 25(OH)D não deverá ser superior a 140 nmol/l.²⁸ No entanto, habitualmente, considera-se que a intoxicação por vit D ocorre apenas quando o nível sérico de 25(OH)D é superior a 150 ng/ml (374 nmol/l).³

Além disso, é ainda possível que o valor de 25(OH)D, para um adequado funcionamento fisiológico, possa diferir entre diferentes tecidos-alvo e entre diferentes indivíduos.¹⁶ Alguns dados sugerem, ainda, variações na degradação da vitamina D por prováveis diferenças na capacidade da 24-hidroxilase, dependentes da raça.¹⁶ Foi também defendido que, para os idosos, o limiar da suficiência seja de 100 nmol/l.^{28,29}

Alguns autores têm optado por não distinguir entre insuficiência e deficiência, assumindo que o nível normal de 25(OH)D será o necessário para minimizar os níveis de PTH.^{2,18,30}

Em síntese, e de acordo com Holick, poderá dizer-se que os níveis séricos ideais de 25(OH)D são aqueles para os quais a absorção de cálcio está optimizada, os níveis de PTH reduzidos e é obtido o maior benefício para o osso e a função muscular, sendo, actualmente, recomendado que sejam superiores a 30 ng/ml (75 nmol/l).³¹

Quando é aplicado o limiar de 30 ng/ml, a prevalência de *deficit* de vit D torna-se muito elevada (52-77%).^{16,32} O limiar menos restrito habitualmente utilizado, ou seja, 20 ng/ml, identifica *deficit* de vit D em 18-36% da população norte-americana.³³ Independentemente das diferenças metodológicas dos estudos, a prevalência da hipovitaminose D é seguramente elevada e tem apresentado uma tendência crescente.¹⁵

Com base nestas definições, estimou-se que 20 a 100% dos homens e mulheres idosos da Europa, Estados Unidos da América (EUA) e Canadá, a viverem na comunidade, terão deficiência de vit D^{3,12,32,34-36} e mais de 50% das mulheres pós-menopausa, a fazer medicação para a osteoporose, têm níveis de 25(OH)D inferiores a 30 ng/ml.^{12,32} Também as crianças e os adultos jovens apresentam risco elevado de hipovitaminose D.³

Vários estudos têm demonstrado uma elevada prevalência de níveis inadequadamente baixos de vit D, em vários grupos populacionais, em que se destacam os idosos,^{23,37} até mesmo durante os meses de Verão.^{38,39}

Em Portugal, a prevalência de valores inadequados de vit D não é conhecida mas os dados actualmente disponíveis levam a supor que a realidade portuguesa se assemelhe à encontrada em vários países europeus.⁴⁰ Por exemplo, num estudo realizado em 11 países europeus, 36% dos homens e 47% das mulheres com mais de 70 anos tinham concentrações séricas de 25(OH)D < 30 nmol/l, nos meses de inverno.⁴¹ Outro estudo multinacional, envolvendo cerca de 2500 mulheres com osteoporose pós-menopáusia, observou uma prevalência de níveis séricos 25(OH)D < 30 ng/ml de 57,7% na Europa.³² Um estudo recente, realizado nos Hospitais da Universidade de Coimbra, em doentes internados num serviço de Medicina Interna, maioritariamente idosos, encontrou uma prevalência de hipovitaminose D (considerada como 25(OH)D < 20 ng/ml) de 92,7%.⁴²

Concluindo, os dados disponíveis levam a estimar que cerca de mil milhões de pessoas em todo o mundo tenham deficiência ou insuficiência de vit D.^{3,12,18,32,34}

Causas de hipovitaminose D

As condições ambientais, hormonais, genéticas e nutricionais influenciam os níveis plasmáticos de vit D. A síntese de vit D na pele é bastante variável, dependendo da pigmentação, latitude, estação do ano, idade, e condições meteorológicas, bem como de

aspectos culturais e de estilos de vida, nomeadamente, vestuário, uso de protector solar e duração da exposição solar e a alimentação.^{1-3,6}

Sendo a exposição solar a principal fonte de vit D, a principal causa de hipovitaminose D é a baixa exposição solar.^{3,26,43,44} Uma exposição minimamente eritemogénica, com fato de banho, pode produzir o equivalente a 10 000 a 25 000 UI de vit D.⁴³ A vit D produzida na pele tem uma semivida em circulação que é cerca do dobro da vit D ingerida.⁴⁵

Em latitudes acima de 35°, como é o caso de praticamente todo o território português (com a excepção apenas do arquipélago da Madeira) e de quase toda a Europa, a exposição é eficaz sobretudo entre as 10:00 e as 15:00, principalmente nos meses de Verão, enquanto, no Inverno, praticamente não há produção cutânea de vit D, pela diminuição muito significativa da radiação UVB.^{3,43,44,46} A quantidade de UVB que atinge o solo é também reduzida pela poluição atmosférica, podendo diminuir ainda mais a produção de vit D.⁴⁷ A utilização regular de protector solar, por si só, não causa hipovitaminose D,² mas está associada a diminuição do nível sérico de 25(OH)D: um factor de protecção solar de 30 reduz a síntese de vit D na pele em mais de 95%.⁴⁶

No entanto, a hipovitaminose D pode ter etiologias diversas, incluindo as várias causas de malabsorção lipídica (como as doenças inflamatórias intestinais, doença celíaca, cirurgia gástrica, doença biliar ou polipose intestinal), doença hepática crónica, síndrome nefrótica, o alcoolismo, as doenças granulomatosas crónicas, alguns linfomas e o hiperparatiroidismo primário (por aumento da conversão de 25(OH)D a 1,25(OH)₂D).^{3,48-50} Há ainda alguns fármacos, designadamente anticonvulsivantes (p. ex. fenobarbital, fenitoína), glucocorticóides e anti-retrovirais, que aumentam o catabolismo da 25(OH)D e 1,25(OH)₂D, aumentando o risco de hipovitaminose D.^{3,16,51}

O índice de massa corporal (IMC) também se correlaciona com os valores séricos de vit D, que são menores em obesos, o que pode ter relação com a menor actividade física e exposição solar ou com o sequestro da vit D no tecido adiposo.^{6,52,53}

Um estudo português, com doentes internados, demonstrou que a prevalência de hipovitaminose grave relaciona-se com a idade mais avançada, a situação de reforma (por oposição à vida profissional activa), maior dependência para as actividades de vida diária, confinamento ao leito, doença renal crónica (DRC), anemia normocítica / de doença crónica, proteína C reactiva elevada, reduzida exposição solar, hipoalbuminemia e consumo crónico de furosemida.⁴² A hipoalbuminemia poderá estar relacionada com o

deficit dietético de alguns desses doentes e com síndrome de malabsorção inerente à própria idade.⁴²

No caso particular da DRC, condição comum em idosos, a associação com a hipovitaminose D poderá dever-se à diminuição da produção de calcitriol devido à redução da filtração glomerular, perda da 1α -hidroxilase e supressão da actividade desta enzima secundária à hiperfosfatemia.⁴² Na circunstância da existência de proteinúria (nomeadamente na síndrome nefrótica), há ainda, perda renal das proteínas transportadoras da vit D com perda de 25(OH)D ligada, reduzindo, assim, a 25(OH)D.³

Além disso, as fontes alimentares de vit D (D2 ou D3) são escassas e de conteúdo pouco significativo na maioria dos casos. As principais são os óleos de peixe e produtos enriquecidos, como produtos lácteos e pão.^{3,15,40} Num estudo em que foi avaliada a ingestão de vit D, numa amostra representativa da população feminina adulta residente na cidade do Porto, constatou-se que 70,5% das mulheres com idade inferior a 30 anos e 96% entre os 60-69 anos apresentavam aporte insuficiente desta vitamina.⁵⁴

Os idosos são um grupo de risco para a hipovitaminose D porque, frequentemente, apresentam uma diminuição do 7-DHC na pele, a que se associa a diminuição da exposição solar, motivada por mobilidade condicionada e / ou institucionalização, e ainda, alteração frequente da função renal.^{55,56} Assim, a síntese de vit D é cerca de 75% inferior aos 70 anos comparativamente com os adultos jovens.³ Além disso, nos idosos há maior prevalência de intolerância a produtos lácteos e de deficiências nutricionais em geral, com menor ingestão de alimentos enriquecidos em vit D.⁵⁵⁻⁵⁷

Outros grupos de risco são as populações com pele mais pigmentada, porque a melanina compete com o 7-DHC para a absorção da radiação UVB.⁵⁸ Por essa razão, os indivíduos com pele mais pigmentada precisam de exposições solares 3 a 5 vezes mais longas para produzir a mesma quantidade de vit D que as pessoas com pele de tonalidade mais clara.⁵⁸ Por outro lado, a prevalência de intolerância à lactose é superior nestas populações e os produtos lácteos constituem uma das principais fontes alimentares de vit D.²

Efeitos pleiotrópicos da vitamina D

De entre os efeitos pleiotrópicos da vit D, merece especial destaque a sua acção na pele, nomeadamente na regulação da diferenciação dos queratinócitos, o que está na base da sua utilização no tratamento da psoríase.^{59,60}

Por outro lado, o efeito da vit D no músculo e no sistema nervoso é menos conhecido. A descoberta de VDR's no músculo humano foi a primeira evidência da importância da vit D para a função muscular.⁶¹

A deficiência de vit D causa fraqueza muscular que, nos idosos, se pode manifestar como marcha miopática,^{21,25} aumento das oscilações corporais e quedas frequentes, aumentando, assim, o risco de fracturas.^{62,63}

Verificou-se que o tratamento com vit D melhora a função muscular dos doentes com hipovitaminose, por aumentar a área de secção transversal das fibras rápidas tipo II A, e reduz as oscilações posturais do corpo.^{21,63,64} A hipovitaminose D e os níveis elevados de PTH foram mesmo correlacionados com a sarcopénia, em idosos.⁶⁵ Um dos aspectos interessantes é a demonstração de que a suplementação com vit D diminui o número de quedas em idosos com osteoporose, diminuindo o risco de fracturas, mesmo que a densidade mineral óssea não seja substancialmente afectada.²⁷

Apesar disto, os estudos especificamente desenhados para avaliar a prevenção de quedas ou para diminuir o risco de fracturas, com a suplementação, não são conclusivos e, em geral, o benefício só existe com suplementação conjunta de vit D e cálcio e, apenas, nos grupos de idosos com deficiência e não com insuficiência de vit D.^{21,64,66} Uma meta-análise demonstrou uma redução de quedas de 22%, quando analisados apenas os 5 estudos considerados mais significativos, ou 13%, quando analisados todos os estudos relevantes, mas apenas na suplementação conjunta de vit D e cálcio.⁶⁶

Alguns dados epidemiológicos sugerem uma correlação inversa entre a exposição solar e mortalidade por neoplasias do cólon, mama e próstata e entre a exposição solar e a incidência de neoplasia do cólon,^{30,67-71} assim como indicam que níveis de 25(OH)D inferiores a 20 ng/ml estão associados a 30 a 50% de aumento de risco de desenvolver neoplasia do cólon, mama e próstata, bem como ao aumento da mortalidade por estas neoplasias.⁷²⁻⁷⁵ Apesar de poderem existir vários factores de confundimento, nomeadamente no que diz respeito à localização geográfica e a vários aspectos de natureza socio-económica, cultural e ambiental,² pensa-se que a produção cutânea de vit D seja a

responsável por estas associações, baseado numa associação inversa também dos níveis séricos de 25(OH)D com essas várias neoplasias.^{30,67-71} Parece plausível que a produção local de 1,25(OH)₂D, no cólon, próstata, mama e outros tecidos, controle, também localmente, os genes envolvidos na protecção em relação ao desenvolvimento das neoplasias, incluindo p21 e p27, que regulam a proliferação celular, assim como genes que inibem a angiogénese, induzem diferenciação e apoptose e inibem a expressão da telomerase.^{5,30,70-72,76,77}

A concentração sérica de 25(OH)D parece estar inversamente associada com o risco de neoplasia da mama,⁷⁸ e a suplementação com vit D pode reduzir em 77% o risco relativo de desenvolver esta neoplasia.⁷⁹

Um grande estudo de caso-controlo recente, concluiu que o risco de cancro da próstata em função do nível sérico de 25(OH)D é uma curva em U, ou seja, o risco é maior em indivíduos com concentrações de 25(OH)D menores que 19 nmol/l e maiores que 80 nmol/l.⁷¹

Por outro lado, em relação à neoplasia colo-rectal, uma meta-análise de 8 estudos prospetivos, mostrou uma associação inversa com os níveis de 25(OH)D.⁸⁰ Um estudo multicêntrico concluiu que a suplementação de cálcio reduz os adenomas colo-rectais, apenas nos doentes com 25(OH)D superior a 72 nmol/l.⁷⁰

O risco de desenvolvimento de linfomas não-Hodgkin revelou-se 40% inferior nas crianças e adultos jovens com maior exposição solar.⁸¹

Tem sido referido, ainda, o papel da vit D na prevenção de eventos cardiovasculares. De facto, um estudo mostrou que o aumento dos níveis de 25(OH)D esteve associado a diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica.⁸² Dois estudos prospetivos, com indivíduos sem doença cardiovascular prévia, mostraram uma duplicação do risco de eventos cardiovasculares naqueles que apresentavam níveis inferiores a 15 ng/ml.^{83,84} Por outro lado, um estudo de seguimento de 7 anos de 3258 indivíduos submetidos a angiografia coronária mostrou um risco crescente de mortalidade global e mortalidade cardiovascular com a diminuição dos níveis de 25(OH)D.⁸⁵ A deficiência de vit D também foi associada à insuficiência cardíaca congestiva.⁸⁶ Pelo menos em parte, estes benefícios da vit D podem ser explicados pelo seu efeito de inibição da síntese de renina⁸⁷ e de aumento da contractilidade do miocárdio.⁸⁶

Contudo, outros estudos não são conclusivos quanto a estas acções preventivas da vit D. Por exemplo, Trivedi não encontrou efeitos significativos na incidência ou na mortalidade por cancro ou doenças cardiovasculares, num estudo prospectivo com suplementação de vit D numa dose equivalente a 800 UI/dia durante 5 anos.⁸⁸

Relativamente ao sistema imunitário, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ é um potente imunomodulador.^{5,10,89} Através da regulação de interleucinas, do factor de necrose tumoral e da actividade dos macrófagos, tem efeito anti-inflamatório.³

Quando ocorre activação de um macrófago ou monócito através do receptor *toll-like* 2/1 (TLR2/1) por um agente infeccioso como a *Mycobacterium tuberculosis*, há um aumento da expressão do VDR e da 1α -hidroxilase.³ A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ estimula então a síntese de catelicidina, um péptido que consegue destruir vários agentes infecciosos, num tipo de resposta de imunidade inata.³ Esta resposta é eficaz quando o nível sérico de $25(\text{OH})\text{D}$ é superior a 30 ng/ml e deixa de ocorrer quando é inferior a 20 ng/ml.³ É, igualmente, provável que a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ actue, localmente, nos linfócitos T activados, para regular outros tipos de resposta imunitária.³

Os linfócitos e monócitos expressam VDR's.⁹⁰ Os agonistas dos VDR's promovem auto-tolerância, pelo menos *in vitro*, através da inibição da resposta das células *Thelper* 1⁹¹ e da prevenção da maturação das células dendríticas apresentadoras de antigénio.⁹² Em ratos, a vit D suprimiu ou preveniu doenças mediadas por células Th1, como a diabetes *mellitus* tipo 1 (DM 1), artrite reumatóide, doença inflamatória intestinal, lúpus eritematoso sistémico e encefalomielite auto-imune, em alguns casos apenas quando houve suplementação concomitante com cálcio.^{90,92,93}

Embora estudos epidemiológicos sugiram uma relação inversa entre a incidência de doenças auto-imunes e a exposição à radiação UV, nomeadamente DM 1, esclerose múltipla ou doença de Crohn,^{91,94} há vários factores de confundimento possíveis.²

Constatou-se que níveis mais elevados de $25(\text{OH})\text{D}$ se associam a um risco significativamente inferior de desenvolvimento de esclerose múltipla.¹⁶ Foi encontrada uma relação inversa entre os níveis de $25(\text{OH})\text{D}$ e a avaliação do *Disease Activity Score* (DAS), num grupo de doentes com poliartrite inflamatória inicial.⁹⁵ Também parece haver correlação inversa entre os níveis de vit D e a artrite reumatóide.⁹⁶

Contudo, apenas no caso da DM 1, há evidência consistente de benefício na suplementação com vit D. Alguns estudos mostraram a diminuição da incidência de DM 1 em 26 a 78%,

quando é feita suplementação com vit D na infância.^{97,98} Uma meta-análise de 4 estudos demonstrou que crianças que receberam suplementos de vit D tiveram uma redução de 29% no risco de desenvolver DM 1, em comparação com as crianças sem suplemento.⁹⁹ Demonstrou-se, também, que a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ aumenta a produção de insulina e que, em adultos não diabéticos, existe uma associação inversa entre os níveis basais de $25(\text{OH})\text{D}$ e o desenvolvimento futuro de anomalias da glicémia, insulino-resistência e síndrome metabólica.¹⁰⁰

Num estudo, níveis de $25(\text{OH})\text{D}$ superiores a 35 ng/ml relacionaram-se com um volume expiratório forçado no 1º segundo 176 ml superior, em homens e mulheres.¹⁰¹

A deficiência em vit D foi, ainda, relacionada com o aumento de incidência de esquizofrenia e depressão^{102,103} e, mais recentemente, também foi sugerido que a hipovitaminose D pode induzir alterações neurológicas, como a epilepsia.¹⁰⁴

Com tudo o que foi exposto, não é, portanto, surpreendente que uma meta-análise tenha demonstrado um aumento da mortalidade por todas as causas nos indivíduos com hipovitaminose D.¹⁰⁵ O *hazard ratio* de mortalidade por todas as causas foi 1,9 para a categoria de < 9 ng/ml comparativamente com a categoria > 30 ng/ml (intervalo de confiança 95% = 1,6 – 2,2; $p < 0,001$); mas também a concentração < 30 ng/ml se associa a maior mortalidade por todas as causas do que concentração > 30 ng/ml ($p < 0,01$).¹⁰⁵ Do mesmo modo, já tinha sido demonstrada redução da mortalidade por todas as causas com a suplementação com vitamina D,¹⁰⁶ que em idosos poderá corresponder a 8% com um aumento da concentração sérica de 20 nmol/l.¹⁰⁷

Suplementação de vitamina D

Segundo dados da *The Food and Nutrition Board of the National Academy of Sciences of USA*¹⁰⁸ a dose tóxica da vit D situa-se acima das 2000 UI/dia. Além disso, não foi observada toxicidade com o uso continuado da vit D3 em doses até 10 000 UI/dia, numa população adulta saudável.¹⁰⁹ Igualmente, o uso de doses elevadas (100 000 UI de vit D3, de 4 em 4 meses) se revelou seguro numa população adulta e saudável com idade superior a 65 anos.⁸⁸

Há evidência de que o consumo de vit D através de suplementação dos alimentos pode corrigir quer a deficiência quer a insuficiência, excepto em doentes em que a causa da

hipovitaminose seja a malabsorção intestinal, embora para isso seja preciso um consumo elevado de alimentos enriquecidos.² Segundo a *Endocrine Society*, em geral, aos indivíduos em risco recomenda-se a ingestão de vit D na dieta.¹

Em Portugal, a Direcção Geral de Saúde (DGS) publicou, em 2008, uma Circular Informativa aconselhando que nas pessoas com idade > 65 anos com osteoporose e nas mulheres mais jovens com risco aumentado de osteopenia seja feita suplementação de 700-800 UI/dia de vit D (mas devendo a dose ser suficiente para assegurar um nível sérico de 25(OH)D superior a 50 nmol/l), preferencialmente, associada à suplementação de cálcio.¹¹⁰

A vit D usada para fins de substituição ocorre em 2 formas principais: o colecalciferol (vit D3) e o ergocalciferol (vit D2). Em Portugal existem no mercado vários suplementos vitamínicos contendo a vit D (D2 ou D3), a maioria em baixa dose, em associação com outros elementos.¹⁶ Os estudos sugerem que estas duas vitaminas são equivalentes; ambas aumentam os níveis séricos de 25(OH)D de forma semelhante, sugerindo uma absorção equivalente.¹⁶ Por isso, a *Endocrine Society* sugere a utilização de qualquer das isoformas para o tratamento e prevenção da hipovitaminose D.¹

Contudo, embora as vitaminas D3 e D2 sejam estruturalmente semelhantes, as diferenças entre elas são suficientes para causar uma resposta variável nos imunoensaios usados para medir as formas hidroxiladas dessas preparações.¹⁶ Foi demonstrado que, apesar dos aumentos dos níveis séricos de 25(OH)D serem semelhantes após 3 dias, nos doentes tratados com vit D3, os níveis séricos de 25(OH)D continuam a aumentar, atingindo valores máximos após 14 dias, enquanto nos doentes tratados com vit D2, os níveis séricos de 25(OH)D caem rapidamente e, ao 14º dia, são idênticos aos valores prévios ao tratamento.^{111,112} Poderá haver alguma superioridade da vit D3 devida a maior afinidade para a proteína sérica de ligação da vit D.^{112,113}

Não há estudos que, claramente, comprovem o benefício da suplementação com vit D nos casos de insuficiência (25(OH)D > 20 e < 30 ng/ml).² Contudo, baseado na acção da PTH de aumento da reabsorção mineral do osso, pensa-se que a insuficiência de vit D pode promover osteoporose, especialmente nos idosos,⁴¹ o que é indiciado também por estudos que demonstram que a suplementação diminui o *turnover* ósseo e aumenta a densidade mineral óssea, incluindo em doentes com hiperparatiroidismo secundário.^{114,115} Apesar destes resultados, os estudos prospectivos não foram conclusivos quanto ao benefício da

suplementação com vit D e/ou cálcio na prevenção primária de fracturas osteoporóticas (a consequência clinicamente mais relevante da osteoporose), em mulheres.^{116,117}

Uma das formulações de vit D disponíveis em Portugal é o colecalciferol (nome comercial Vigantol®). Este fármaco está disponível em solução oral de 0,5 mg/ml (1 ml = 30 gotas = 20 000 UI de vit D3) e está indicado na profilaxia do raquitismo e osteomalacia e da deficiência em vit D, em indivíduos com risco reconhecido, e no tratamento do raquitismo, osteomalacia e osteoporose e do hipoparatiroidismo e pseudohipoparatiroidismo.¹¹⁸

A posologia recomendada é variável de acordo com a situação clínica e com a monitorização da calcemia.¹¹⁸

A frequência das reacções adversas é desconhecida, dado que não foram realizados ensaios clínicos de grandes dimensões que permitissem estas estimativas. As possíveis reacções adversas descritas são as secundárias à hipervitaminose, isto é, anorexia, cansaço, cefaleias, náuseas e vómitos, diarreia, flatulência, dor abdominal, perda de peso, poliúria, polidipsia, sudorese e vertigens; estão ainda descritas reacções de hipersensibilidade, tais como prurido, exantema ou urticária.^{16,118}

O fármaco está contra-indicado ou deverá ser utilizado com precaução nos indivíduos com hipercalcémia, hipercalcúria ou calcificação metastática ou com hipersensibilidade às vitaminas do grupo D ou aos excipientes.¹¹⁸ Durante o tratamento a longo prazo com uma dose diária superior a 1000 UI de vit D, os valores séricos de cálcio devem ser monitorizados.¹¹⁸ Estão também indicados cuidados especiais em doentes com história de cálculos renais, com sarcoidose, dado que a conversão da vit D no seu metabolito activo pode estar aumentada e, ainda, durante a gravidez.¹¹⁸ No pseudohipoparatiroidismo após cirurgia à tiroide, assim que se observar a recuperação da glândula paratiroide deverá interromper-se a administração para evitar intoxicação por vit D.¹¹⁸

Estão descritas interacções com digitálicos (pode estar aumentada a eficácia e a toxicidade dos digitálicos), tiazidas (a excreção urinária do cálcio pode estar reduzida e o risco de hipercalcemia pode estar aumentado), anticonvulsivantes, como os barbitúricos ou a fenitoína (as concentrações plasmáticas de 25(OH)D podem estar diminuídas, e o metabolismo dos metabolitos inactivos estar aumentado), corticosteróides (o efeito do colecalciferol pode estar antagonizado e a absorção do cálcio reduzida), rifampicina e isoniazida (podem aumentar o metabolismo da vit D3 e reduzir a sua eficácia) e anti-ácidos.^{16,118}

Do ponto de vista farmacocinético, a vit D3 é quase completamente absorvida (80%) a partir do tubo digestivo, após administração oral, desde que a absorção dos lípidos esteja normal.¹¹⁸ No plasma, a vit D3 é transportada para o fígado através da proteína de ligação à vit D, onde ocorre a primeira hidroxilação.¹¹⁸ O colecalciferol e os seus metabolitos podem ser armazenados nos tecidos muscular e adiposo durante vários meses.¹¹⁸ O calcitriol sofre hidroxilações adicionais antes de ser eliminado.¹¹⁸ A principal via de eliminação da vit D e dos seus derivados hidroxilados e sulfatos é através da bilis, com cerca de 2% excretados através da urina.¹¹⁸

No que diz respeito às faixas etárias em análise no presente estudo, os indivíduos idosos com menos de 70 anos necessitam de, pelo menos, 600 UI/dia; com mais de 70 anos as necessidades de vit D sobem para 800 UI/dia.¹ Contudo, para manter os níveis acima de 30 ng/ml podem ser necessários suplementos de vit D até 1500-2000 UI/dia.¹ Os obesos e os indivíduos medicados com anticonvulsivantes, glucocorticóides, antifúngicos (p. ex. cetoconazol) e antirretrovirais devem receber, no mínimo, 2 a 3 vezes mais vit D que o seu grupo etário, de forma a garantir as necessidades desta vitamina.¹

Podem ser necessárias doses diárias de até 2600 UI para assegurar que 97% da população apresente repleção de vit D, mas podem ser necessárias doses ainda mais elevadas nos idosos.¹¹⁹

No que diz respeito ao tratamento dos adultos com défice de vit D, recomenda-se que sejam tratados com 50 000 UI de vit D2 ou D3, uma vez por semana, durante 8 semanas, ou o seu equivalente de 6000 UI/dia, para atingir um nível sérico de 25(OH)D acima de 30 ng/ml, seguida de terapêutica de manutenção com 1500 - 2000 UI/dia.¹ Novamente, em doentes obesos, com síndromes de malabsorção e sob medicação que afeta o metabolismo da vit D, sugere-se uma dose mais elevada (2-3 vezes maior; no mínimo 6000 - 10 000 UI/dia) para obter um nível sérico de 25(OH)D acima de 30 ng/ml, seguida de manutenção com 3000 - 6000 UI/dia.¹

A *Endocrine Society* recomenda ainda a suplementação com vitamina D para prevenção de quedas,¹ uma vez que foi demonstrada a redução do risco de quedas com a suplementação nos indivíduos em risco de hipovitaminose D.^{62,66} Em oposição, não se recomenda a suplementação além das necessidades diárias recomendadas, com o objectivo de prevenir a doença ou morte cardiovascular ou aumentar a qualidade de vida.¹ No entanto, a suplementação de vit D3 com 2400 a 2800 UI por dia é potencialmente benéfica em

doentes com dor músculo-esquelética crónica e com síndromes de fadiga, embora possa levar até 9 meses para que os efeitos máximos desta suplementação sejam atingidos.¹²⁰

A sobredosagem aguda ou crónica com vit D3 pode causar hipercalcemia que poderá ser persistente e potencialmente fatal. Os sintomas são pouco característicos e podem incluir arritmia cardíaca, náuseas, vómitos, obstipação, sede, polidipsia, poliúria, desidratação, hipercalciúria com formação de cálculos renais, nefrocalcinose, fraqueza muscular, debilidade, cefaleias ou alteração do estado de consciência que pode ir até ao coma.¹¹⁸ Adicionalmente, a sobredosagem crónica pode levar a calcificação dos vasos e dos tecidos.¹¹⁸ Contudo, há dados consistentes que permitem concluir que é pouco provável que a ingestão de vit D em grandes quantidades cause hipervitaminose, tendo em conta que a hidroxilação renal é finamente regulada.²⁸ Aliás, constatou-se que a ingestão de até 10 000 UI/dia mantém o nível de 25(OH)D abaixo dos 140 nmol/l e não induz hipercalciúria, sinal precoce da hipervitaminose.²⁸

Demonstrou-se que em homens 1 µg de colecalciferol por dia aumenta a 25(OH)D em 0,7 nmol/l, enquanto 1,25 mg de colecalciferol por mês aumenta a 25(OH)D em 20 nmol/l, podendo demorar até 5 meses para o nível de vit D atingir um patamar.²²

A dor crónica – enquadramento e avaliação

A dor crónica pode ser descrita como aquela que persiste além do tempo razoável para a cura de uma lesão.¹²¹

Actualmente, estima-se que cerca de metade dos adultos apresentam dor músculo-esquelética crónica.^{122,123} A dor crónica associa-se a fadiga, anorexia, alterações do sono, obstipação, dificuldade de concentração, depressão, isolamento social e, portanto, a sofrimento físico e psíquico, podendo resultar em incapacidades variáveis, afectando as actividades quotidianas e, assim, interferir de modo significativo na qualidade de vida dos idosos.^{124,125}

Com o envelhecimento da população é previsível que aumente a prevalência de condições que se associam a dor crónica. Nesse sentido, estima-se que 50 a 86% dos idosos apresentam algum grau de dor.¹²⁶ Apesar disso, a dor nos idosos é frequentemente subdiagnosticada.¹²⁶

Avaliar um sintoma tão complexo como a dor nem sempre é fácil, designadamente no que respeita à quantificação da sua intensidade. Por essa razão, foram sendo desenvolvidos vários instrumentos que melhoram o rigor dessa quantificação. Há vários tipos de escalas, entre os quais se destacam as escalas analógicas visuais, as escalas de faces e as escalas de descritores verbais.

As escalas de descritores verbais (VDS) são escalas que utilizam palavras ou expressões (descritores) para definir o nível de intensidade da dor.^{126,127} A cada descritor está associado um número, habitualmente variando de 0 a 5 até 0 a 7 (em que um valor mais elevado corresponde a dor mais intensa), conforme as versões.¹²⁷ Vários estudos têm utilizado a versão de 7 descritores, ou seja: *no pain, slight pain, mild pain, moderate pain, severe pain, very severe pain, the most intense pain imaginable / possible* (portanto, com numeração de 0 a 6).^{126,128,129} Trata-se de uma auto-avaliação da dor, em que o indivíduo identifica qual o descritor que melhor corresponde à sua dor, nesse momento.^{126,127}

Apesar de existirem outras escalas que definem a dor por palavras, a VDS parece ser menos influenciada pelo nível educacional e eventuais limitações de vocabulário do indivíduo.¹²⁶ Além disso, num estudo que comparou diferentes escalas de avaliação de dor, a VDS de 7 descritores mostrou-se claramente superior, por apresentar o mais forte suporte psicométrico, com vantagem tanto para adultos jovens como para idosos (entre os 65 e os 94 anos), incluindo participantes com grau ligeiro de *deficit* cognitivo.¹²⁶ Especificamente, foram consideradas a taxa de falência das escalas (não houve nenhum participante que não conseguisse utilizar a VDS, o que não sucedeu com as restantes escalas), a fiabilidade (α de Cronbach da VDS de 0,86, idêntico às restantes escalas), a sensibilidade (a VDS apresentou a maior capacidade de discriminação entre dores com intensidades crescentes), a preferência dos participantes (a VDS foi a escolhida por 25,3% dos participantes, a 2ª em ordem de preferência) e a fiabilidade inter-observador (foi de 100% para a VDS).¹²⁶

Além disso, noutro estudo feito com idosos, a VDS foi a escala preferida da maioria dos participantes e a fiabilidade teste-reteste para a VDS foi de 0,75 para indivíduos sem *deficit* cognitivo (a segunda mais fiável entre as quatro testadas) e de 0,67 para indivíduos com *deficit* cognitivo ligeiro a severo (substancialmente mais fiável do que as outras três escalas).¹²⁹ Este estudo mostrou, ainda, uma boa correlação entre a VDS e outras escalas de dor.¹²⁹

Em conclusão, ambos os estudos sugerem que a VDS é a melhor escala para avaliação da dor em idosos, nomeadamente, quando apresentam algum grau de declínio cognitivo.^{126,129}

A vitamina D e a dor crónica

A dor crónica tem sido relacionada com a hipovitaminose D. No sentido de compreender melhor esta relação, vários estudos têm procurado demonstrar uma associação inversa entre a dor e os níveis de vit D, assim como demonstrar que existe benefício no tratamento da dor com vit D.

Nos EUA, numa série de 150 doentes com dor músculo-esquelética inespecífica, subaguda e crónica, predominantemente africanos, asiáticos e hispânicos, a prevalência de hipovitaminose D foi 93%, independentemente do sexo ou da origem étnica.²⁵

Noutro estudo com 360 doentes com lombalgia na Arábia Saudita, a prevalência da hipovitaminose D foi de 83%.¹³⁰ Ressalve-se, neste estudo, um importante factor cultural que é a utilização de roupa que cobre todo o corpo, impedindo assim a exposição solar directa.¹³⁰ Num estudo norte-americano, 28% dos doentes com dor músculo-esquelética inespecífica persistente, residentes na comunidade, tinham deficiência grave de vit D.²⁵

Alguns estudos transversais demonstraram uma variação da dor articular com a latitude, sugerindo uma influência dos níveis de vit D.¹³¹ Mas, na verdade, é difícil comprovar uma relação causa-efeito, até porque algumas das condições que predis põem para o *deficit* de vit D (obesidade, sedentarismo, senescência, sexo feminino e menopausa) também aumentam o risco de dor músculo-esquelética.^{123,132} Não obstante, a suplementação tem sido recomendada como parte do tratamento da dor.¹³³

Num estudo britânico, constatou-se uma associação significativa entre a dor crónica e os níveis da vit D em mulheres mas não em homens.¹³⁴

A suplementação com vit D pode melhorar a dor.¹³⁵⁻¹³⁷ Um estudo, com doentes árabes e indo-paquistaneses com hipovitaminose D, mostrou a diminuição ou mesmo o desaparecimento da dor músculo-esquelética 90% dos doentes tratados com vit D.¹³⁸ Em outro estudo, holandês, constatou-se uma melhoria da auto-avaliação da dor e melhoria na capacidade de subir escadas, 6 semanas após administração de 150 000 UI de vit D3, em imigrantes não ocidentais com hipovitaminose D.¹³⁹

Além disso, sabe-se que nos indivíduos com hipovitaminose D as quedas são mais frequentes¹⁴⁰ e, em mulheres árabes, foi demonstrada a normalização da força muscular dos membros inferiores após tratamento da hipovitaminose.⁶⁴

Os mecanismos através dos quais a deficiência de vit D pode resultar em dor músculo-esquelética não estão completamente esclarecidos mas poderão envolver hiperinervação do músculo esquelético por axónios nociceptores, o que poderá resultar em hipersensibilidade do músculo.

Num estudo recente com um modelo de roedores, foi reproduzida a hipovitaminose D, tendo-se obtido várias alterações semelhantes às verificadas em humanos, incluindo *deficit* de sensibilidade profunda e *deficit* de equilíbrio.¹²² Estas alterações ocorreram com níveis séricos normais de cálcio e fósforo.¹²² Aliás, curiosamente, o aumento da ingestão de cálcio acelerou o desenvolvimento das alterações provavelmente por resultar em inibição da 1α -hidroxilase.¹²² Os ratos com *deficit* de vit D tiveram, ainda, aumento de peso comparativamente ao grupo de controlo.¹²²

De acordo com o observado, é provável que a hipovitaminose ligeira resulte em dor músculo-esquelética na ausência de patologia muscular ou óssea evidente.¹²² Concretamente, as análises histológicas do osso foram normais, com excepção da descalcificação e, na análise histológica do músculo, não se encontrou atrofia, evidência de infiltrado inflamatório, ou outras alterações.¹²² Também não se encontrou evidência de perda de massa muscular ou de diminuição da força muscular.¹²²

O *deficit* de equilíbrio não se relacionou com fraqueza muscular nem alteração generalizada da mobilidade, pelo que, é plausível que esta alteração ocorra como consequência da hipersensibilidade muscular e consequente dor evocada pelo movimento.¹²²

No que diz respeito à hipersensibilidade muscular, foi encontrada evidência de hiperinervação do músculo esquelético por axónios não mielinizados de pequeno diâmetro, considerados nociceptores peptidérgicos (o dobro da densidade nos ratos com *deficit* de vit D em relação ao controlo), mas não por outros tipos de fibras.¹²² Essas fibras nociceptoras em crescimento apresentam concentrações elevadas de VDR's e há evidência de que o crescimento aumenta em ambiente deficitário em $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.¹²² Este efeito da vit D parece ser restrito aos neurónios sensoriais não mielinizados,¹²² que se sabe que expressam VDR's nucleares, membranares e citoplasmáticos e, também, a 1α -hidroxilase, sugerindo

que os próprios neurónios produzem e respondem à vit D.¹⁴¹ Provavelmente, a regulação do crescimento nos neurónios nociceptores é feita, sobretudo, pelos VDR's membranares de resposta rápida.¹²²

Assim, acredita-se que o *deficit* de vit D pode afectar a inervação muscular por acção directa nos neurónios.¹²² Contudo, não existiu uma alteração generalizada da sensibilidade, como se comprovou pela ausência de alteração na sensibilidade cutânea, relacionada com a inexistência de modificação da densidade da inervação cutânea.¹²²

A hiperinervação do músculo também pode contribuir para a dor muscular crónica através de indução de inflamação neurogénica do músculo, uma vez que a activação destas fibras pode levar a vasodilatação, infiltração e activação de células imunitárias e libertação de vários mediadores inflamatórios.¹⁴²

No mesmo sentido, um estudo prospectivo mostrou que a correcção da hipovitaminose D tem efeito benéfico sobre a dor neuropática, em doentes com DM tipo 2.¹⁴³

Outro possível mecanismo relaciona-se com a inadequada mineralização da matriz de colagénio do osso, secundária à hipovitaminose D. Esta alteração origina classicamente raquitismo nas crianças e osteomalacia em adultos.^{3,34} A osteomalacia pode ser assintomática, mas também pode estar associada a dor óssea e muscular, isolada ou generalizada.^{25,137} Essa dor poderá resultar do aumento da matriz de colagénio não calcificada, no osteóide, que expande após hidratação, exercendo, assim, pressão sobre os nociceptores que inervam as camadas mais externas do perióstio.^{34,144,145} Contudo, a dor músculo-esquelética na hipovitaminose D pode ocorrer antes de patologia óssea franca.¹⁴⁶

A inflamação sinovial pela perda do efeito anti-inflamatório e antiproliferativo da vit D é outro mecanismo plausível, pelo menos para a gonalgia.^{8,147}

A hipersensibilidade glial também tem sido implicada em algumas síndromes álgicas.¹⁴⁸ A vit D inibe a sintetase induzível do monóxido de azoto (iNOS) e aumenta os níveis de glutatíon em astrócitos.¹⁴⁹ O monóxido de azoto é importante na transmissão da dor e a administração de inibidores da iNOS resulta na redução da dor.¹⁵⁰

A vit D também parece ser importante na reparação neuronal por ser um potente indutor do factor de crescimento do nervo.¹⁴⁹

Têm sido sugeridos, ainda, outros mecanismos, como alterações do metabolismo das células musculares por resposta rápida não genómica,⁶¹ assim como o, já referido, efeito antidepressivo da vit D,¹⁰³ que poderá melhorar o componente psicológico da dor.¹³⁹

A dor devida à hipovitaminose D é tipicamente simétrica e começa na região lombar, progredindo depois para a região pélvica, coxas e costelas.²⁹ A dor é mais sentida nos ossos e não nas articulações e pode acompanhar-se de fraqueza muscular proximal.²⁹ Existe também forte associação com a dor dos músculos da perna.¹⁵¹

A osteomalacia é mais comum em mulheres,¹⁵² o que poderá estar relacionado com uma menor espessura do osso cortical nas mulheres, resultando numa maior carga por unidade de área sobre o osso das mulheres e, portanto, maior probabilidade de lesão.^{153,154} Eventualmente, esta circunstância pode tornar o osso das mulheres mais susceptível aos efeitos da hipovitaminose D e aumentar a probabilidade de dor relacionada com esta hipovitaminose.^{153,154}

Os sintomas podem durar bastante tempo antes do diagnóstico, o que pode causar também repercussões psico-sociais.²⁹ A terapêutica da dor músculo-esquelética crónica habitualmente é pouco eficaz, sendo frequentemente refractária a anti-inflamatórios não esteróides e até a analgésicos opióides, mas tende a resolver após a correcção da hipovitaminose.^{29,48,137,155} Com o tratamento, a resolução das queixas habitualmente é completa e tipicamente ocorre dentro de 3 meses, no caso dos sintomas de osteopatia¹⁵⁵ e 6 meses no caso dos sintomas de miopatia.⁶⁴

Alguns estudos relacionam a hipovitaminose D com a gonalgia, dor disseminada e a fibromialgia, bem como com cefaleia,^{138,156-158} e a melhoria destes sintomas com o tratamento com vit D.^{25,134,138}

Há também evidência de que a hipovitaminose D pode levar a progressão mais rápida da osteo-artrose, a patologia músculo-esquelética mais comum nos idosos, visível na progressão das alterações radiográficas, podendo esta associação resultar em dor articular.^{62,156,159,160}

Um estudo norueguês demonstrou que, entre os doentes com queixas de dor musculoesquelética, cefaleia ou fadiga, seguidos nos cuidados primários, 58% apresentam deficiência de vit D.¹⁶¹ Os valores mais baixos de vit D foram encontrados nos doentes com cefaleia.¹⁶¹ No mesmo estudo, constatou-se que a prevalência de cefaleia foi significativamente superior em doentes com deficiência de vit D (15% vs 5%).¹⁶¹ Esta

associação existiu igualmente em homens e mulheres e manteve-se após ajustamento à idade, sexo, região geográfica de origem e estação do ano.¹⁶¹ Foi também publicada uma série de casos, mostrando melhoria da cefaleia de tensão em doentes com hipovitaminose D, após suplementação de colecalciferol e cálcio.¹⁶²

Um estudo retrospectivo realizado num centro de reabilitação de dor, com 267 doentes predominantemente caucasianos, com dor crónica, detectou uma prevalência de hipovitaminose D de 26%.⁴⁸ Os tipos de dor mais frequentes foram a lombalgia, fibromialgia, dor dos membros superiores ou inferiores ou cefaleia e, em alguns casos, estava afectada mais de uma região.⁴⁸ Entre os doentes tratados com opióides, aqueles que tinham hipovitaminose apresentaram pior capacidade física, pior percepção de saúde e também maior frequência de obesidade mórbida, quando comparados com os que não tinham hipovitaminose.⁴⁸ Embora a proporção de doentes tratados com opióides tenha sido semelhante nos dois grupos, a dose necessária foi significativamente maior nos doentes com hipovitaminose, assim como a duração média da terapêutica opióide.⁴⁸

Eventualmente, o benefício da suplementação com vit D na dor músculo-esquelética inespecífica pode relacionar-se, também, com o efeito benéfico sobre a força muscular.^{64,66,163} Num estudo, houve uma melhoria significativa da capacidade de subir escadas após tratamento da hipovitaminose D,¹⁶⁴ embora noutro estudo se tenha demonstrado que os indivíduos com hipovitaminose D têm força de preensão palmar e velocidade de marcha normais.¹⁶⁵

A suplementação com 500 UI de vit D durante 3 meses reduziu também a dor generalizada em doentes com artrite reumatoide.¹⁶⁶

No caso específico dos idosos, a deficiência de vitamina D também tem sido relacionada com múltiplas complicações, como é o caso do aumento do risco de fracturas,⁶² disfunção dos membros inferiores,¹⁶⁷ e dor.^{25,130,137,145}

Um estudo mostrou que a prevalência da hipovitaminose D em doentes com lombalgia crónica pode chegar a 83% e que, nestes, houve uma redução significativa dos sintomas, após suplementação com vit D.¹³⁰ Estudou-se uma série de 11 mulheres idosas à procura de lar, com lombalgia crónica, fraqueza muscular proximal, alterações da marcha e fadiga, com uma duração média de 38 meses, que apresentavam deficiência de vit D.²⁹ Após tratamento da hipovitaminose, a maioria dos sintomas desapareceram em 1 a 3 meses.²⁹

Um estudo populacional feito com idosos italianos demonstrou que níveis de 25(OH)D inferiores a 25 nmol/l estavam associados a lombalgia moderada a grave nas mulheres idosas, mas o mesmo não pôde ser confirmado nos homens, o que se pode ter relacionado com o número reduzido de homens na amostra e com o facto de os homens terem maior probabilidade de ter dor não reportada.¹⁶⁸ Este estudo também não demonstrou relação entre a hipovitaminose e dor noutras regiões do corpo.¹⁶⁸

Num estudo recente, feito com doentes entre os 50 e os 80 anos, a residir na comunidade, cuja prevalência de gonalgia era de 53% e a de coxalgia era 35% e cuja prevalência de hipovitaminose D (definida como 25(OH)D < 25 nmo/l) era de 4,2%, o *deficit* de vit D foi um factor preditor independente de agravamento da gonalgia ao longo de 5 anos e, possivelmente, da coxalgia durante 2,4 anos.¹⁶⁹ No caso da gonalgia, a incidência ou agravamento da dor foram significativamente superiores no grupo com hipovitaminose, enquanto no caso da coxalgia os resultados tiveram significado estatístico mas menos claro.¹⁶⁹ Curiosamente, os resultados foram diferentes quando o limiar de hipovitaminose D considerado foi de 30 nmol/l.¹⁶⁹ Nesse caso, a associação com a gonalgia diminuiu em magnitude mas permaneceu significativa, enquanto no caso da coxalgia perdeu-se o significado estatístico.¹⁶⁹

Houve outros estudos, levados a cabo em vários países, a demonstrar efeito benéfico sobre a dor crónica ou mesmo a sua resolução, após administração de entre 50 000 e 600 000 UI de vit D2 ou D3, em idosos.^{29,137,138}

Mas existem outros estudos que põem em causa os benefícios da vit D no tratamento da dor crónica.

Um estudo neo-zelandês com 177 doentes seguidos em consulta de dor demonstrou uma elevada prevalência de insuficiência e deficiência de vit D que, no entanto, foi semelhante à da população em geral.²² Alguns estudos não encontraram qualquer associação da hipovitaminose D com a dor,^{134,170} nem evidência de melhoria da dor, após 8 semanas sob 50 000 UI de vit D3¹⁶⁴ ou 13 semanas sob vit D2.¹⁷¹

Uma revisão incluiu 22 estudos com aspectos metodológicos muito diversos, com um total de 8644 doentes adultos, com várias condições associadas a dor crónica, tratados doses de vit D variáveis, equivalentes a 1200 a 400 000 UI por mês, durante alguns dias a 1 ano.¹⁷² Nesta revisão, os autores concluíram que há um contraste muito marcado no efeito do tratamento com vit D, entre os estudos aleatorizados e duplamente cegos, onde apenas 10%

dos doentes melhoraram com o tratamento, e os estudos com desenhos mais sujeitos a vieses, onde 93% dos doentes melhoraram com o tratamento.¹⁷² Ainda assim, no entendimento destes autores, não há evidência suficiente para concluir que a vit D está ou não ligada à dor crónica.¹⁷²

Os mesmos autores foram igualmente responsáveis por uma revisão da Cochrane, que também não encontrou evidência de efeito favorável da terapêutica com vit D, em doentes com dores de várias etiologias.¹⁷³

Contudo, após as referidas revisões, foram publicados 2 estudos aleatorizados e controlados. Num deles não se documentou efeito analgésico da vit D (800 UI/d ou 2 administrações de 10 000 UI) em imigrantes não ocidentais com hipovitaminose e fibromialgia, embora não tenha sido desenhado especificamente para essa avaliação.¹⁷⁴ O outro foi levado a cabo com idosos turcos, seguidos numa clínica de reumatologia, excluindo os doentes com fibromialgia.¹⁷⁵ Após uma administração de 300 000 UI por via oral ou intramuscular, houve melhoria significativa da dor, da mobilidade e da qualidade de vida, embora tenha havido também alguma melhoria nos grupos de controlo (que receberam placebo).¹⁷⁵

Uma revisão, de 2013, analisou os estudos mais recentemente publicados envolvendo a relação entre a vit D e a dor crónica neuro-músculo-esquelética, em idosos.¹²¹ Nesta revisão, observou-se maior prevalência de dor crónica em indivíduos com deficiência de vit D, principalmente em mulheres.¹²¹ Mas são sugeridos outros aspectos interessantes, já referidos anteriormente, como a possível acção da vit D em transtornos do humor, ansiedade e depressão, que acompanham frequentemente a dor crónica.¹²¹ A suplementação com vit D mostrou-se benéfica em alguns estudos, mas não em outros.¹²¹

Com tudo o que foi exposto, fica claro que os dados actualmente existentes são insuficientes para confirmar os benefícios da vit D no tratamento da dor crónica, embora também não permitam excluir essa hipótese.

Objectivos

Geral

- Compreender o efeito do tratamento da hipovitaminose D na saúde dos idosos.

Específicos

- Verificar a evolução da intensidade da dor músculo-esquelética crónica.
- Verificar a evolução do nível sérico de paratormona, do estado funcional, afectivo, nutricional e da qualidade de vida.
- Identificar as associações existentes entre o tratamento da hipovitaminose D, a intensidade da dor e os restantes parâmetros clínico-laboratoriais.

Metodologia

Foi realizado um estudo prospectivo experimental, entre Novembro de 2014 e Maio de 2015, utilizando uma amostra de conveniência, tendo sido pré-seleccionados 37 indivíduos.

Critérios de inclusão

Indivíduos com 65 anos ou mais, seguidos em consulta externa de Medicina Interna do Serviço de Medicina III do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE.

Existência de dor músculo-esquelética crónica, que foi definida como dor osteo-articular ou músculo-tendinosa, com mais de 1 ano de evolução.

Hipovitaminose D, definida por um nível sérico de 25(OH)D < 30 ng/ml.

Critérios de exclusão

Dor causada por doenças do tecido conjuntivo, artropatias inflamatórias, ou trauma músculo-esquelético recente.

Hipercalcemia (cálcio corrigido para a albumina $\geq 10,5$ mg/dl).

Suplementação com vit D, actual ou nos últimos 6 meses.

Protocolo

Foram pré-seleccionados indivíduos com 65 anos ou mais, seguidos na consulta de Medicina Interna, que apresentassem dor músculo-esquelética crónica.

A todos os indivíduos seleccionados foi pedido o consentimento informado, tendo sido excluídos aqueles que não aceitaram participar.

Tendo em conta que o doseamento de 25(OH)D não é feito por rotina, à maioria dos participantes só foi feito o referido doseamento após o consentimento informado.

Aos participantes foram realizadas duas avaliações, a primeira no início e a segunda no final da intervenção (após 4 meses). Estas avaliações consistiram na identificação e

quantificação da dor, uma avaliação do estado funcional, do estado afectivo, do estado nutricional, da qualidade de vida, bem como uma determinação dos níveis séricos de 25(OH)D, PTH, cálcio total e albumina. Foi ainda registada a medicação habitual.

Relativamente às avaliações dependentes de escalas, foram efectuadas por heteropreenchimento, em que o investigador lia os *itens* e os indivíduos respondiam. Foi decidido este método para possibilitar a uniformização, uma vez que havia alguns analfabetos entre os participantes.

Avaliação da dor

Relativamente à dor, foi inicialmente identificada a localização da dor. Nos doentes em que se constatou a existência de dor crónica em mais do que uma região, foi registada a que foi considerada pelo participante como mais relevante, e foi sobre essa que incidiu a avaliação subsequente.

A intensidade da dor foi avaliada utilizando uma escala de descritores verbais (VDS), traduzida para português pelo investigador. A literatura explicita a existência de várias versões de escalas de descritores verbais, habitualmente com 6 a 8 descritores, posicionados numa linha horizontal, a cada um associando-se um número de 0 a 5 até 0 a 7, conforme as versões, em que 0 é inexistência de dor.^{126,127} Neste estudo, foi considerada uma escala de 7 descritores: *sem dor, dor fraca, dor ligeira, dor moderada, dor intensa, dor extrema, a pior dor possível*. Era pedido ao participante que quantificasse a dor com base nos descritores verbais.

Tanto quanto é do conhecimento do autor, esta escala não está validada para a população geriátrica portuguesa, mas os testes psicométricos da sua versão em língua inglesa foram já anteriormente referidos.

Atendendo a que as escalas de dor foram desenvolvidas para avaliar a dor daquele momento específico^{126,127} e que o objectivo deste estudo implica avaliar intensidade de dor crónica, optou-se por fazer, a cada participante, 3 avaliações da dor, nas 2 semanas que antecederam o início da intervenção, e outras 3 avaliações, nas 2 semanas após o término da intervenção. A primeira avaliação (de cada vez) foi feita presencialmente, sendo entregue ao participante uma cópia impressa da escala para que as outras duas avaliações fossem feitas telefonicamente (para evitar mais deslocações dos participantes ao hospital).

Avaliação do estado funcional

A avaliação funcional foi feita com recurso à avaliação da capacidade de execução das actividades básicas e instrumentais da vida diária (ABVD's e AIVD's), segundo as versões portuguesas das escalas de Katz e de Lawton & Brody,¹⁷⁶ respectivamente, e ainda da avaliação da força muscular, através da quantificação da força de preensão palmar.

A Escala de Katz, permite avaliar a independência do indivíduo, para realizar as actividades básicas, imprescindíveis à vida diária (banho, vestir, utilização da sanita, transferência do cadeirão/cadeira de rodas para a cama, controlo de esfíncteres, alimentação).¹⁷⁶ Para cada uma destas ABVD's, o indivíduo é classificado como dependente (0) ou independente (1) e a pontuação final resulta da soma das pontuações obtidas nas 6 ABVD's, variando entre 0 (totalmente dependente) e 6 (totalmente independente).¹⁷⁶ Tanto quanto é do conhecimento do autor, esta escala não está validada na sua versão portuguesa.

No que diz respeito à Escala de Lawton & Brody, esta permite avaliar a capacidade do indivíduo na realização das actividades necessárias para viver de forma autónoma na comunidade (utilização do telefone, fazer compras, preparação de refeições, tarefas domésticas, lavagem da roupa, utilização de meios de transporte, manejo da medicação, responsabilidade de assuntos financeiros).¹⁷⁶ São oito as AIVD's analisadas, com vários níveis de dependência (3 a 5), sendo que para cada AIVD, o indivíduo é classificado como dependente (0 pontos) ou independente (1 ponto) e a pontuação final resulta da soma das pontuações obtidas nas 8 AIVD's, variando entre 0 (totalmente dependente) e 8, sendo que 8 corresponde a independência nas mulheres, enquanto para os homens serem classificados como independentes necessitam de 5 pontos.¹⁷⁶ A qualidade da escala foi avaliada numa amostra de idosos portugueses, obtendo-se um valor α de Cronbach = 0,909, traduzindo uma boa fiabilidade da escala.¹⁷⁷

A quantificação da força de preensão palmar foi feita por dinamómetro analógico sem ajuste à mão, JamarTM *Hand Dynamometer* 5030 J1, da J. A. Preston Corp. Com os indivíduos sentados numa cadeira tipo escritório (sem braços), com a coluna erecta, mantendo o ângulo de flexão dos joelhos em 90°, o ombro posicionado em adução e rotação neutra, o cotovelo em flexão de 90° com antebraço em meia pronação e punho neutro, podendo movimentá-lo até 30° graus de extensão, o braço foi mantido suspenso no ar com a mão posicionada no dinamómetro, este sustentado por uma mesa.¹⁷⁸ Assim,

chegou-se à avaliação da força (força máxima alcançada num intervalo de 3-10 segundos), medida em kg-f, adoptando-se a média de 3 tentativas. A avaliação foi efectuada em ambas as mãos.

Avaliação do estado afectivo

A avaliação afectiva foi feita com recurso à Escala de Depressão Geriátrica de Yesavage – versão curta, traduzida para português pelo Núcleo de Estudos de Geriatria da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, utilizada para rastrear a depressão, avaliando aspectos, quer cognitivos, quer comportamentais, frequentemente afectados na depressão do idoso.¹⁷⁶ No caso da versão curta, ela engloba 15 questões com resposta dicotómica e as respostas sugestivas de depressão equivalem a 1 ponto (as outras a 0 pontos).¹⁷⁶ A pontuação final resulta da soma das pontuações das 15 questões, correspondendo a uma de três categorias: sem depressão, depressão ligeira ou depressão grave.¹⁷⁶

Tanto quanto é do conhecimento do autor, esta escala encontra-se validada para a população idosa portuguesa, na sua forma original (de 30 questões) mas não na forma curta. Para a forma longa, o estudo da fidedignidade global mostrou-se muito elevada, com α de Cronbach de 0,906, e a precisão foi de 95%.¹⁷⁹

Avaliação do estado nutricional

A avaliação nutricional foi feita com a versão portuguesa da escala *Mini Nutritional Assessment®* (MNA) da Nestlé Nutrition Institute.¹⁷⁶ Esta, é uma escala que detecta a presença ou risco de desnutrição, sem recurso a parâmetros analíticos.¹⁷⁶ A primeira parte (“Triagem”) é constituída por 6 questões, resultando uma pontuação que varia de 0 a 14.¹⁷⁶ Após o preenchimento da “Triagem”, apenas se prossegue para o preenchimento da segunda parte (“Avaliação Global”) quando se obtinha pontuações ≤ 11 (ou seja, quando o indivíduo é classificado como não apresentando um estado nutricional normal).¹⁷⁶ A segunda parte engloba mais 12 questões, podendo totalizar 0 a 16 pontos e, portanto, a pontuação total varia entre 0 e 30 pontos.¹⁷⁶ É, assim, possível classificar os indivíduos em 3 categorias: estado nutricional normal, risco de desnutrição e desnutrição.¹⁷⁶

Esta escala foi validada para a população idosa portuguesa, apresentando uma consistência interna razoável (α de Cronbach de 0,729), uma elevada sensibilidade (93,1%) e elevada especificidade (86,2%).¹⁸⁰

Avaliação da qualidade de vida

A qualidade de vida foi avaliada com o questionário do grupo EuroQol, EQ-5D-3LTM, na sua versão portuguesa oficial.¹⁸¹

Trata-se de uma escala com duas partes. A primeira parte analisa 5 dimensões do estado de saúde: mobilidade, cuidados pessoais, actividades habituais, dor / mal-estar, depressão / ansiedade.¹⁸¹ Para cada dimensão, há 3 possibilidades resposta, às quais se fará corresponder um valor numérico de 1 a 3, correspondendo o 1 ao melhor estado de saúde e 3 ao pior.¹⁸¹ Agregando essas pontuações num índice, obtém-se um dos 243 (ou seja, os arranjos com repetição de 3, 5 a 5) possíveis estados de saúde.¹⁸¹ A cada um destes estados de saúde, corresponde uma pontuação, de acordo com o que foi estudado pelos autores para as diferentes populações de diferentes áreas geográficas.¹⁸¹ No caso do presente estudo, essas pontuações foram obtidas, assumindo-se a população europeia como comparador (uma vez que não foi feito o estudo na população portuguesa). Para a população europeia, a pontuação final varia entre -0,074 e 1 (novamente, correspondendo 1 ao melhor estado de saúde).

Quanto à segunda parte, o indivíduo é questionado sobre o seu estado de saúde, que deverá ser indicado numa escala visual analógica (VAS) numerada de 0 a 100, em que 0 é o pior estado de saúde imaginável e o 100 o melhor estado de saúde imaginável.¹⁸¹ A análise é feita com base no número que foi indicado.¹⁸¹

A escala está validada para a população portuguesa, tendo demonstrado uma boa aceitabilidade, fiabilidade e validade na medição do estado de saúde.¹⁸² O valor α de Cronbach para o EQ-5D foi de 0,716 indicando uma coerência interna aceitável. Por outro lado, o coeficiente intraclasse para a EQ VAS foi elevado (0,862 com intervalo de confiança de 0,808 a 0,901), assim como o coeficiente de correlação de Pearson (0,768; $p < 0,001$).¹⁸²

Determinação dos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e PTH

Para avaliação dos parâmetros analíticos, foi colhido sangue venoso por punção em veia periférica, no laboratório de rotina do Serviço de Patologia Clínica do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca, EPE, de acordo com os procedimentos habituais daquele laboratório.

De acordo com as recomendações actuais, os níveis de vit D foram definidos através do doseamento da 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) sérica. Foi utilizado um equipamento LIAISON® 25 OH Vitamin D TOTAL Assay (Ref.^a 310600), da DiaSorin Inc., baseado num método de imuno-ensaio quimioluminescente competitivo (CLIA) directo, que permite a determinação quantitativa da 25(OH)D total (D₂ e D₃) no soro.¹⁸³ Este equipamento permite efectuar medições entre 4,0 e 150 ng/ml; o valor de 4,0 ng/ml é baseado numa precisão inter-ensaio com máximo de 20% de coeficiente de variação (sensibilidade funcional).¹⁸³ O teste apresenta reactividade cruzada com alguns metabolitos da vit D, nomeadamente di-hidroxilados.¹⁸³ Foi considerada hipovitaminose D quando 25(OH)D < 30 ng/ml.

Foi feito também o doseamento da paratormona (PTH) sérica, com um equipamento LIAISON® 1-84 PTH Assay (Ref.^a 310630), da DiaSorin Inc., baseado num método de CLIA, que permite a determinação quantitativa da PTH 1-84 no soro.¹⁸⁴ Este equipamento permite efectuar medições entre 4 e 1800 pg/ml; o valor de 4 pg/ml é baseado numa precisão inter-ensaio com máximo de 20% de coeficiente de variação (sensibilidade funcional).¹⁸⁴ O teste não apresenta reactividade cruzada com nenhum dos fragmentos da PTH testados.¹⁸⁴

Atendendo a tratar-se de análises dispendiosas, nos doentes que tivessem uma determinação recente (há menos de 3 meses), não foram feitos novos doseamentos e foram considerados os valores daquela determinação.

Determinação dos níveis séricos de cálcio e albumina

Foram também determinadas as concentrações séricas de cálcio total e de albumina, para excluir a presença de hipercalcemia, corrigindo a calcemia pela albuminemia, através da fórmula: Ca calculado = Ca doseado + 0,8 x (4-albumina). Foi considerado hipercalcemia um valor de cálcio corrigido para a albumina $\geq 10,5$ mg/dl.

O cálcio total sérico foi doseado com um equipamento *Dimension Vista® System* (Ref.^a K1023), da Siemens Helthcare Diagnosis, baseado no método CA, ou seja, reacção com a o-cresolftaleína complexona (OCPC), que permite a determinação quantitativa do cálcio no soro ou plasma.¹⁸⁵ Este equipamento permite efectuar medições entre 5,0 e 15,0 mg/dl.¹⁸⁵

A albuminemia sérica foi doseada com um equipamento *Dimension Vista® System* (Ref.^a K1013), da Siemens Helthcare Diagnosis, baseado no método ALB, ou seja, reacção com o corante púrpura de bromocresol, que permite a determinação quantitativa da albumina no soro ou plasma.¹⁸⁶ Este equipamento permite efectuar medições entre 0,0 e 8,0 g/dl.¹⁸⁶

Intervenção

Os participantes foram suplementados com colecalciferol em solução Vigantol® na dose de 6000 UI/dia, durante 2 meses. Após os 2 meses, foi feita uma nova determinação das concentrações séricas de cálcio total e de albumina, para novamente excluir hipercalcemia. No único caso em que tal situação se verificou, a participante foi excluída nessa fase. Nos participantes que mantiveram calcemia normal ou baixa, seguiu-se suplementação com colecalciferol com uma dose de 2000 UI/dia, durante mais 2 meses.

Análise estatística dos dados

Os dados foram analisados com o *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 19 – versão experimental, IBM (SPSS Inc, Chicago, Illinois).

Na análise estatística, para variáveis intervalares, foi usado o teste t de Student para amostras emparelhadas (“t-pares”), sempre que possível; em alternativa, foi utilizado o teste de Wilcoxon. Para verificação do ajustamento à distribuição Normal, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. Para variáveis ordinais, foi utilizado o teste do sinal.

Foi considerado estatisticamente significativo um valor $p < 0,05$, para um intervalo de confiança de 95%.

Foram ainda feitas análises de correlação entre 2 variáveis, com o coeficiente de correlação de Pearson, quando se tratasse de variáveis intervalares com ajustamento à distribuição Normal, ou com o coeficiente de correlação *rho* de Spearman, nos restantes casos.

Resultados

No início do estudo, foram seleccionados 37 indivíduos, aos quais foi pedido o consentimento informado, tendo sido excluídos os 6 que não aceitaram participar no estudo.

Como referido, a vários participantes só foi feita a confirmação da hipovitaminose D após a entrada no estudo. Assim, ao realizar o doseamento de 25(OH)D, foi feita a exclusão de mais 2 indivíduos que apresentavam valores normais. Para além disso, foram, ainda, excluídos 2 indivíduos, um por apresentar hipercalcemia e um por não conseguir quantificar a dor com a escala de descritores verbais utilizada.

Já durante a intervenção, houve 6 participantes que desistiram, por motivos variados, tais como a mudança de residência (para locais distantes do local de realização do estudo), bem como a suspensão da toma de Vigantol® e alterações na posologia, alegadamente decorrentes da indicação do médico de família ou do farmacêutico. Após a avaliação intermédia da calcemia, feita após decorridos 2 meses da intervenção, foi retirado do estudo um dos participantes por ter desenvolvido hipercalcemia (tendo sido dado conhecimento da situação ao doente e ao seu médico assistente).

Ainda durante o período do estudo, ocorreu o óbito de 2 participantes. As circunstâncias destes óbitos não tiveram qualquer relação aparente com o presente estudo. De facto, tratava-se de doentes com 88 e 83 anos, ambos com múltiplas comorbilidades importantes. No primeiro caso, tratava-se de um doente com mielodisplasia, DM tipo 2, entre outras comorbilidades, que apresentou um agravamento da pancitopenia, especialmente da trombocitopenia, associada a episódio de hemoptises francas, com choque hipovolémico, que foi a causa do óbito. No segundo caso, uma doente com estenose aórtica grave e cardiopatia isquémica, condicionando insuficiência cardíaca, doença renal crónica, entre outros antecedentes, e que apresentou uma descompensação dessas doenças de base, com síndrome cárdio-renal, que foi a causa do óbito.

Em conclusão, completaram o estudo um total de 18 indivíduos, sobre os quais incidiu, então, a análise estatística dos resultados.

Dos 18 participantes que finalizaram o estudo, 12 eram do sexo feminino (66,7%) e 6 do sexo masculino (33,3%). A idade dos doentes variou entre os 66 e os 88 anos, com idade média \pm desvio padrão de $75,5 \pm 7,015$ anos; no caso do sexo feminino, foi de $75 \pm 6,495$ anos, enquanto no sexo masculino foi de $76,5 \pm 8,526$.

A análise estatística foi realizada considerando o total de participantes. Além disso, também foi feita a análise, após dicotomização por sexos e por idades. Para a dicotomização por idades, consideraram-se os grupos de participantes com idade superior à mediana e com idade inferior à mediana (mediana = 74,5 anos).

Entre os participantes, apenas um pequeno número fazia medicação com comprovada interacção com os níveis de vit D, designadamente 2 doentes medicados com anticonvulsivante (concretamente, a pregabalina, que, no entanto, não parece estar tão claramente implicada na redução dos níveis da vit D). Não havia nenhum participante medicado com glucocorticoides, anti-fúngicos, anti-retrovirais, rifampicina ou isoniazida. Havia, ainda, 3 doentes medicados com furosemida (que também parece estar relacionada com a hipovitaminose⁴²) e mais uma que iniciou este fármaco durante a intervenção.

Ainda relativamente à medicação, vários participantes faziam medicação com intuito analgésico. Concretamente, uma participante fazia paracetamol + codeína, metamizol magnésio e pregabalina, outra fazia apenas pregabalina; ambas mantinham esta medicação no final da intervenção. Uma participante fazia paracetamol + tramadol em esquema fixo e, durante a intervenção, passou a fazer apenas em SOS. Outro participante fazia fentanilo, que foi suspenso durante a intervenção. Por fim, 5 participantes faziam um analgésico (paracetamol ou metamizol) ou um anti-inflamatório não esteroide (diclofenac), apenas em SOS, situação que se mantinha no final da intervenção.

Havia ainda alguns participantes medicados com anti-depressivos ou ansiolíticos. Concretamente, três participantes estavam medicados com anti-depressivo, que mantinham ainda, no final do estudo, e mais uma participante iniciou anti-depressivo no decorrer do estudo. Cinco participantes estavam medicados com benzodiazepinas, aquando da avaliação inicial; num dos casos, o fármaco foi suspenso, durante o período em que decorreu da intervenção.

No que diz respeito aos doseamentos de 25(OH)D e PTH no início e no final do estudo, a estatística descritiva (valores mínimos e máximos e média \pm desvio padrão), encontram-se na tabela 1.

Tabela 1 – Estatística descritiva de 25(OH)D e PTH

	Mínimo	Máximo	Média ± desvio padrão
25(OH)D (ng/ml), inicial	6,5	28,2	16,878 ± 6,0633
25(OH)D (ng/ml), final	17,6	50,3	33,378 ± 8,8946
PTH (pg/ml), inicial	16	107	38,72 ± 19,694
PTH (pg/ml), final	10	60	32,25 ± 15,269

Fez-se a comparação dos valores iniciais com os valores finais dos doseamentos de 25(OH)D e da PTH com o teste t de Student para amostras emparelhadas (t-pares), após comprovação do ajustamento à distribuição Normal.

Os valores de vitamina D aumentaram significativamente, ($p = 0,000$). Esse aumento permanece significativo, quando se analisam os resultados após dicotomização por sexos (homens ($p = 0,007$), mulheres ($p = 0,001$)), ou por idades (os dos indivíduos com idade < 75 anos ($p = 0,002$) e os daqueles com idade ≥ 75 anos ($p = 0,003$)).

Já relativamente aos valores da PTH, que aparentavam uma ligeira diminuição, esta não foi estatisticamente significativa, quer se considere a totalidade dos doentes ($p = 0,106$), quer considerando apenas os homens ($p = 0,192$), as mulheres ($p = 0,402$), os indivíduos com idade < 75 anos ($p = 0,145$) e aqueles com idade ≥ 75 anos ($p = 0,320$).

Relativamente à dor, foram realizadas 3 avaliações antes da intervenção e 3 avaliações depois. Para efeitos de análise estatística, foram consideradas as medianas das avaliações iniciais e finais. A descrição das avaliações encontra-se na tabela 2.

Tabela 2 – Estatística descritiva da dor

	Mínimo	Máximo	Mediana	Quartis (25; 75)
Dor (mediana das 3 avaliações), inicial	1	5	3	3; 4
Dor (mediana das 3 avaliações), final	0	4	3	0,75; 3

A comparação entre a intensidade da dor inicial e final evidenciou uma diferença estatisticamente significativa com o teste do sinal ($p = 0,008$), o que se mantém após dicotomização para o valores de 25(OH)D iniciais < 20 ng/ml ($p = 0,031$) mas não para valores ≥ 20 ng/ml ($p = 0,500$); não se observou diferença estatisticamente significativa,

quando se avalia apenas os homens ($p = 0,063$), as mulheres ($p = 0,250$), os indivíduos com < 75 anos ($p = 0,125$), ou ≥ 75 anos ($p = 0,125$).

Relativamente à avaliação funcional dos participantes, a descrição da distribuição dos resultados quanto às actividades básicas e instrumentais de vida diária, avaliadas pelos questionários de Katz e Lawton & Brody, respectivamente, encontra-se na tabela 3. A conversão destas pontuações, de acordo com a classificação recomendada, apresenta-se na tabela 4.

Tabela 3 – Estatística descritiva das Escalas de Katz e Lawton & Brody

	Mínimo	Máximo	Mediana	Quartis (25; 75)
Escala de Katz, inicial	5	6	6	6; 6
Escala de Katz, final	3	6	6	6; 6
Escala de Lawton & Brody, inicial	4	8	6,5	5; 8
Escala de Lawton & Brody, final	3	8	6,5	5; 7

Tabela 4 – Distribuição dos resultados das Escalas de Katz e Lawton & Brody, por classes

	Dependência total (0)	Dependência grave (1)	Dependência moderada (2)	Dependência ligeira (3)	Independência (4)
Escala de Katz, inicial	0	0	0	1	17
Escala de Katz, final	0	0	1	0	17
Escala de Lawton & Brody, inicial	0	0	5	3	10
Escala de Lawton & Brody, final	0	2	4	3	9

Para a análise estatística, às classes foi atribuído um número (de 0 a 4), para criar uma escala ordinal. Em relação à comparação estatística dos valores iniciais com os valores finais das Escalas de Katz e de Lawton & Brody, com o teste do sinal, constata-se que não há diferença significativa nas ABVD's em todos os doentes ($p = 1,000$), nem nas mulheres ($p = 1,000$), nos homens ($p = 1,000$), nos indivíduos com idade < 75 anos ($p = 1,000$) ou com idade ≥ 75 anos ($p = 1,000$). O mesmo acontece com as AIVD's em todos os doentes ($p = 0,625$), nem nas mulheres ($p = 0,625$), nem nos homens ($p = 1,000$), nem nos

indivíduos com idade < 75 anos ($p = 1,000$) ou nos indivíduos com idade ≥ 75 anos ($p = 0,625$).

Na tabela 5, apresentam-se os resultados obtidos para as avaliações da força de preensão palmar. Para cada participante, foi sempre considerada a média de 3 medições.

Tabela 5 – Estatística descritiva da força de preensão palmar

	Mínimo	Máximo	Média \pm desvio padrão
Força de preensão (kg-f) – mão dominante (média das 3 avaliações), inicial	7,7	38	17,433 \pm 8,3564
Força de preensão (kg-f) – mão dominante (média das 3 avaliações), final	0,3	38	17,6 \pm 10,7402
Força de preensão (kg-f) – mão não dominante (média das 3 avaliações), inicial	2	32	14,461 \pm 8,477
Força de preensão (kg-f) – mão não dominante (média das 3 avaliações), final	1	33	14,006 \pm 10,4663

Foi verificado o ajustamento à distribuição Normal e feita a comparação estatística, com o teste t-pares, quando possível, ou com o Wilcoxon, entre as avaliações inicial e final. Constatou-se que não há diferenças significativas entre a preensão palmar inicial e final, tanto na mão dominante ($p = 0,884$) como na não dominante ($p = 0,596$). Em ambas as mãos, manteve-se a ausência de diferença significativa após a dicotomização por sexos ou por idades (< 75 anos vs ≥ 75 anos).

Em relação à avaliação afectiva, com a utilização da Escala de Depressão Geriátrica, a distribuição dos resultados é apresentada na tabela 6 e a distribuição dos resultados por classes, na tabela 7.

Tabela 6 – Estatística descritiva da Escala de Depressão Geriátrica

	Mínimo	Máximo	Mediana	Quartis
Escala de Depressão Geriátrica, inicial	0	12	5,5	3; 8
Escala de Depressão Geriátrica, final	0	11	4	0; 8

Tabela 7 – Distribuição dos resultados da Escala de Depressão Geriátrica, por classes

	Sem depressão (0)	Depressão ligeira (1)	Depressão grave (2)
Escala de Depressão Geriátrica, inicial	9	6	3
Escala de Depressão Geriátrica, final	12	5	1

Para a análise estatística, às classes foi atribuído um número (de 0 a 2), para criar uma escala ordinal. Esta análise não revelou diferença estatisticamente significativa em todos os doentes ($p = 0,125$), nas mulheres ($p = 0,625$), nos homens ($p = 0,250$), nos indivíduos com idade < 75 anos ($p = 0,500$), nem com idade ≥ 75 anos ($p = 0,375$).

Quanto à avaliação do estado nutricional, com a escala MNA®, a distribuição dos resultados é apresentada na tabela 8. Quer nos casos em que apenas foi realizada a *Triagem*, quer naqueles em que também foi feita a *Avaliação Global*, as pontuações obtidas foram convertidas nas 3 classes, de acordo com a interpretação recomendada pelos autores: *estado nutricional normal*, *sob risco de desnutrição* ou *desnutrido*. Novamente, atendendo às características ordinais desta classificação, àquelas classes foi atribuído um número, 0, 1 ou 2 (respectivamente), para se obter uma escala ordinal. Esta análise, com o teste do sinal, revelou não existir diferença estatística significativa entre as avaliações iniciais e finais, quer para a totalidade dos participantes ($p=1,000$), quer após dicotomização por sexos ou idades.

Tabela 8 – Distribuição dos resultados da escala MNA®, por classes

	Classes de avaliação do estado nutricional		
	Estado nutricional normal (0)	Sob risco de desnutrição (1)	Desnutrido (2)
MNA®, inicial	14	4	0
MNA®, final	13	5	0

Por fim, apresentam-se na tabela 9 os resultados relativos à avaliação da qualidade de vida, através do questionário EQ-5D-3LTM. De notar que houve 1 participante que não conseguiu responder à 2ª parte do questionário, a EQ VAS. Para efeitos de análise estatística e segundo indicações dos autores, os resultados obtidos na 1ª parte (constituída por um questionário descritivo de 5 questões) foram convertidos num índice, seguindo-se o

cálculo da percepção de saúde com base na calculadora disponibilizada pelo grupo EuroQol. Os resultados da análise estatística encontram-se na tabela 15.

Tabela 9 – Estatística descritiva do questionário EQ-5D-3L™

	Mínimo	Máximo	Média ± desvio padrão
EQ-5D descritivo inicial (n=18)	-0,004	0,783	0,41783 ± 0,279006
EQ-5D descritivo final (n=18)	0,212	0,779	0,63223 ± 0,174628
EQ VAS inicial (n=17)	10	90	54,12 ± 19,384
EQ VAS final (n=17)	40	80	59,71 ± 14,194

No caso do índice do componente descritivo, com o teste t-pares, verifica-se uma diferença estatisticamente significativa entre as avaliações iniciais e finais, para o conjunto dos participantes ($p = 0,008$). Dicotomizando por sexos, nas mulheres a variação mantém-se significativa ($p = 0,035$), enquanto nos homens encontra-se no limiar da significância estatística ($p = 0,051$). Também fazendo a dicotomização por idades, a variação encontra-se no limiar da significância estatística, quer para os indivíduos com idade < 75 anos ($p = 0,053$), quer para idade ≥ 75 anos ($p = 0,056$).

Para a escala analógica visual (EQ VAS), que constitui a 2ª parte, não é possível o ajustamento à distribuição Normal. Assim, com o teste de Wilcoxon, não houve diferença entre a avaliação inicial e final, no conjunto dos indivíduos ($p = 0,196$), nem nos homens ($p = 0,414$), nas mulheres ($p = 0,061$), nos indivíduos com idade < 75 anos ($p = 0,461$), nem com idade ≥ 75 anos ($p = 0,244$).

Feita esta análise dos dados, procedeu-se à tentativa de identificação de associações entre as variáveis em estudo.

Entre a 25(OH)D e a PTH, a análise demonstra que não existiu associação significativa (coeficiente de correlação de Pearson = 0,085, $p = 0,737$).

Verifica-se uma possível associação inversa fraca entre a 25(OH)D e a intensidade da dor (coeficiente de correlação ρ de Spearman = -0,262, $p = 0,123$).

Quanto à funcionalidade, não se verificou relação entre 25(OH)D e as ABVD's (coeficiente ρ de Spearman = -0,026, $p = 0,881$). O mesmo se verifica quanto à relação entre 25(OH)D e as AIVD's (coeficiente ρ de Spearman = -0,122, $p = 0,479$).

Quando se analisa a relação da 25(OH)D com a força de preensão palmar, no caso da mão dominante parece existir uma fraca associação inversa (coeficiente de correlação de Pearson = -0,210, $p = 0,403$), enquanto no caso da mão não dominante não pareceu existir associação (coeficiente de correlação de Pearson = -0,096, $p = 0,705$).

No que diz respeito à relação entre 25(OH)D e os resultados da Escala de Depressão Geriátrica, também não foi aparente nenhuma associação (coeficiente ρ de Spearman = -0,066, $p = 0,703$).

De igual modo, não foi aparente qualquer relação entre a 25(OH)D e o estado nutricional (coeficiente ρ de Spearman = 0,019, $p = 0,915$).

Quanto à qualidade de vida, também não existiu associação estatisticamente significativa com relação entre a variação da 25(OH)D e a variação da pontuação obtida na escala EQ-5D-3LTM, quer considerando o componente descritivo coeficiente de correlação de Pearson = 0,043, $p = 0,864$), quer considerando o componente VAS (coeficiente ρ de Spearman = -0,170, $p = 0,515$).

Parece ter existido uma associação inversa, embora fraca, entre a dor e a força de preensão, sobretudo visível na mão não dominante (para a mão dominante: coeficiente ρ de Spearman = -0,152, $p = 0,375$; para a mão não dominante: coeficiente ρ de Spearman = -0,207, $p = 0,227$).

Constatou-se uma possível associação fraca entre a dor e a depressão (coeficiente ρ de Spearman = 0,282, $p = 0,095$), embora sem claro significado estatístico.

Já a correlação inversa entre a intensidade da dor e a qualidade de vida é mais evidente e foi estatisticamente significativa. Quando se considerou o componente descritivo da escala EQ-5D-3LTM, obteve-se um coeficiente ρ de Spearman = -0,391, com $p = 0,018$; quando foi considerado o componente VAS, obteve-se um coeficiente ρ de Spearman = -0,504, $p = 0,002$, correspondendo a uma associação moderadamente significativa.

Discussão

Um primeiro aspecto interessante é a presença de hipovitaminose D em 29 dos 31 doentes testados, que apresentavam dor músculo-esquelética crónica. Embora este valor não tenha significado do ponto de vista formal, indicia uma prevalência muito elevada desta hipovitaminose, o que está de acordo com a literatura revista.

Em relação ao objectivo principal deste estudo foi possível verificar, no conjunto dos doentes, uma diferença estatisticamente significativa na intensidade da dor músculo-esquelética crónica ($p = 0,008$), após a correcção da hipovitaminose D. Esta diferença parece ocorrer quando os valores iniciais de 25(OH)D são inferiores a 20 ng/ml ($p = 0,031$), mas não quando são superiores ou iguais a 20 ng/ml ($p = 0,500$). Isto significa que os resultados revelam um efeito benéfico apenas para os indivíduos com deficiência de vit D, o que é concordante com a literatura que demonstra que, até ao presente, não foi possível comprovar o benefício da suplementação com vit D nos casos de insuficiência.² Concretamente, em relação à dor articular crónica, tinha já sido demonstrado que a eficácia da suplementação é menor, quando se consideram valores basais de 25(OH)D inferiores.¹⁶⁹

No entanto, não foi possível encontrar diferença estatisticamente significativa na intensidade da dor, quando se dicotomizou a amostra por sexos, ou por idades (<75 vs ≥ 75 anos), o que se pode ter devido à pequena dimensão da amostra.

De igual modo, não foi possível demonstrar claramente uma correlação entre o aumento dos níveis de 25(OH)D e a melhoria da dor, apesar de se verificar uma associação inversa fraca (coeficiente ρ de Spearman de $-0,262$, com $p = 0,123$), o que também poderá dever-se à pequena dimensão da amostra.

O mais importante é que, no conjunto, estes dados são favoráveis à existência de um efeito benéfico do tratamento da hipovitaminose D na intensidade da dor crónica.

Note-se, ainda, a propósito da avaliação da dor, que a determinação exacta da intensidade da dor crónica é difícil, atendendo a que esta varia ao longo do tempo e que as escalas existentes (como a VDS, utilizada neste estudo) foram desenhadas para avaliação da dor daquele momento específico. Assim, apesar de terem sido feitas 3 avaliações, ao longo de 2 semanas, em cada fase, e ter sido considerada a mediana das 3, para efeitos da análise estatística, tal não garante que esse seja, realmente, o valor que melhor quantifica a dor.

Quanto à capacidade funcional, não se verificou diferença estatisticamente significativa na capacidade dos participantes para a realização das ABVD's nem das AIVD's, quer quando se analisa o conjunto dos participantes, quer dicotomizando por sexos ou por idades. No mesmo sentido, não se observou correlação entre a variação dos níveis de 25(OH)D e a variação dos resultados das Escalas de Katz ou de Lawton & Brody. Essa situação é provavelmente explicada pelo facto de os participantes terem, maioritariamente, uma boa capacidade funcional no início do estudo. De facto, nessa fase, 17 dos 18 participantes eram totalmente independentes nas ABVD's e 10 dos 18 totalmente independentes nas AIVD's, sendo que não existia nenhum participante com dependência grave ou dependência total (considerando, tanto as ABVD's, como as AIVD's). Quando se analisam os resultados destas avaliações, parece, inclusive, existir uma tendência para o agravamento da dependência após a intervenção. Isto poderá ser explicado pelo facto de duas participantes terem sofrido quedas acidentais durante o tempo em que decorreu a intervenção, das quais resultaram incapacidades funcionais adicionais, previsivelmente transitórias, e que, assim, não podem ser directamente relacionadas com a intervenção.

O outro aspecto funcional avaliado no presente estudo foi a força de preensão palmar. De acordo com Faulkner, os indivíduos com hipovitaminose D têm força de preensão palmar normal.¹⁶⁵ Os resultados do presente estudo são concordantes com aquela conclusão, uma vez que não se verificou diferença entre a preensão palmar inicial e final, quer para a mão não dominante ($p = 0,596$), quer para a mão dominante ($p = 0,884$), mantendo-se essa ausência de diferença quando se dicotomizou por sexos ou por idades. No mesmo sentido, não se demonstrou correlação entre o aumento da 25(OH)D e a variação da força de preensão, nem é aparente uma tendência de associação, principalmente quando se avalia a mão não dominante, habitualmente a avaliação mais fidedigna.

Contudo, parece existir uma associação inversa, embora fraca, entre a força de preensão e a dor, em especial quando se avalia a mão não dominante (correlação de Pearson de -0,207). É possível que a melhoria da capacidade muscular (avaliada pela força de preensão) dê maior estabilidade ao movimento e, consequentemente, mais protecção à articulação, resultando em diminuição da dor. Em alternativa, também é possível que a dor limite a função muscular e, portanto, a força desenvolvida; assim, a diminuição da dor poderia permitir aplicar uma força de maior intensidade.

É possível que uma amostra maior ou uma maior duração da intervenção e, portanto, maior intervalo de tempo entre as avaliações inicial e final, levasse a resultados mais claros.

Seriam úteis estudos posteriores, especificamente desenhados para avaliar a importância destes aspectos.

Foi sugerido um possível efeito antidepressivo da vit D,¹⁰³ que poderá melhorar o componente psicológico da dor.¹³⁹ No presente estudo, relativamente à avaliação afectiva, pela aplicação da Escala de Depressão Geriátrica, não se encontrou diferença estatisticamente significativa entre o início e o final da intervenção, quer considerando a totalidade dos participantes, quer dicotomizando por sexos ou por idades. De igual forma, não foi possível confirmar a existência de correlação entre a variação dos níveis séricos de 25(OH)D e a variação do estado afectivo, nem de correlação entre a variação da dor e a variação do estado afectivo. Contudo, neste último caso, parece existir uma associação, embora fraca, entre a maior intensidade da dor e a situação de depressão (coeficiente de correlação *rho* de Spearman de 0,282). Tal facto não surpreende, tendo em conta que se sabe que a dor crónica se associa a depressão.^{124,125} Importa ter em conta que 2 participantes estavam medicados com anti-depressivo, antes e durante a intervenção, e outra participante foi medicada com anti-depressivo, durante a intervenção, o que pode ter enviesado as observações relativas ao eventual efeito benéfico da vit D ou da melhoria das queixas álgicas, sobre o estado afectivo. Uma amostra de maior dimensão ou um maior intervalo de tempo entre as avaliações poderia ter permitido uma interpretação mais fidedigna dos resultados.

No que se relaciona com a avaliação do estado nutricional, não houve alteração estatisticamente significativa entre o início e o final da intervenção, para o conjunto dos participantes, ou após dicotomização por sexos ou idades, nem foi aparente qualquer associação entre o nível de vit D e o estado nutricional. Tal facto era previsível, dado que a maioria dos participantes (14) apresentava estado nutricional normal, no início do estudo e também dado o curto intervalo de tempo entre as duas avaliações.

Outro dos objectivos secundários deste estudo era analisar o impacto da correcção da hipovitaminose D e / ou da melhoria da dor crónica sobre a qualidade de vida. Os resultados do estudo sugerem a existência de melhoria da qualidade de vida, conforme avaliado pela escala EQ-5D-3LTM. De facto, no componente descritivo da escala, verificou-se uma clara melhoria ($p = 0,008$), mantendo-se esta melhoria quando se analisou apenas o sexo feminino mas ficando no limiar da significância estatística para o sexo masculino, ou após dicotomização por idades. O mesmo não ocorreu no componente VAS

da escala, em que não houve diferença no conjunto dos participantes ($p = 0,196$), nem após dicotomização por sexos ou por idades.

Além disso, não foi possível demonstrar correlação entre a variação da 25(OH)D e a variação dos resultados, quer do componente descritivo, quer do componente VAS da escala EQ-5D-3L™.

Contudo, foi possível identificar uma correlação inversa entre a intensidade da dor e a qualidade de vida (com um coeficiente de correlação ρ de Spearman de $-0,391$, $p = 0,018$, para o componente descritivo da escala, e um coeficiente de correlação ρ de Spearman de $-0,504$, $p = 0,002$, para o componente VAS).

Assim, o conjunto destes resultados indicia alguma melhoria na qualidade de vida, o que está de acordo com estudos prévios, que demonstraram uma melhoria da qualidade de vida com a administração de vit D,¹⁷⁵ sendo, no presente estudo, esta melhoria mais evidente no sexo feminino. A melhoria da qualidade de vida parece estar relacionada com a diminuição da intensidade da dor, o que é plausível e está de acordo com observações anteriores;^{124,125} porém, estes resultados não foram totalmente esclarecedores.

Como principais vantagens deste estudo, encontram-se as seguintes: o desenho longitudinal e experimental do estudo, permitindo avaliar as respostas à terapêutica da hipovitaminose D, naquela amostra; o facto de ter estudado exclusivamente doentes idosos (definidos neste trabalho como indivíduos com 65 anos ou mais) a residir na comunidade, com várias comorbilidades (motivo pelo qual se encontravam em seguimento numa consulta de Medicina Interna), tornando os resultados obtidos mais aproximados daquilo que se poderá esperar encontrar na maioria dos doentes idosos.

Outro aspecto positivo foi a utilização da VDS para avaliação da dor, que tem evidência de ser o melhor método de avaliação em doentes idosos, mesmo que apresentem algum grau de declínio cognitivo.^{126,129} Contudo, a escala utilizada foi uma tradução não validada a partir da versão em língua inglesa, o que poderá constituir um ponto fraco desta avaliação.

Outra vantagem consiste em termos dados relativos à PTH, que muitos estudos sobre os efeitos da vit não apresentam. De facto, sabe-se que esta hormona tem efeitos negativos a nível do músculo esquelético, causando sintomas inespecíficos a este nível,¹⁸⁷ e os seus níveis aumentam na hipovitaminose D. Por isso, a diminuição da PTH pode ser a responsável pelos efeitos benéficos da vit D. Ora, no presente estudo, curiosamente, constatou-se que os níveis de PTH antes e após a suplementação não são

significativamente diferentes ($p = 0,144$), não houve correlação da sua variação com a variação da 25(OH)D, nem sequer houve uma tendência de melhoria. Portanto, o efeito benéfico sobre a dor não pode ter sido devido a este factor. Assim, os resultados do presente estudo são favoráveis a um efeito benéfico directo da vit D, ou seja, não mediado pela correcção da PTH. Esta observação é concordante com a de Lee.¹⁴³

Contudo, este estudo também tem várias limitações. A amostra foi de pequena dimensão e não aleatorizada, ou seja, tratou-se de uma amostra de conveniência, em que os doentes foram seleccionados em consulta hospitalar do investigador ou de médicos do seu serviço, no período em que o estudo decorreu. Este viés de selecção impede que os resultados obtidos possam ser generalizados à população.

Refira-se, ainda, a heterogeneidade da amostra em termos da localização e da causa da dor. Ela é justificada pelo facto de o objectivo principal do estudo ter sido apenas a avaliação da relação da hipovitaminose D com as formas mais típicas de dor dos idosos, ou seja, genericamente, dor músculo-esquelética inespecífica crónica, e se pretender incluir o maior número possível de doentes. A definição de critérios de inclusão mais selectivos poderiam ter permitido perceber se a terapêutica com vit D tem efeitos benéficos para qualquer tipo e localização da dor ou apenas para tipos e localizações específicos.

Pela reduzida dimensão da amostra não seria viável a criação de um modelo multivariável, o que também constitui uma limitação, por não permitir avaliar a importância relativa dos vários factores e interrelação entre si.

Outra limitação foi a ausência de um grupo de controlo, possibilitando um eventual viés de tratamento.

Uma limitação adicional é desconhecer-se a duração da hipovitaminose D e da dor, o que implica que não é possível perceber se a hipovitaminose terá estado relacionada com a origem e/ou a gravidade da dor. A duração da hipovitaminose é desconhecida porque na maioria dos participantes foi diagnosticada no momento de entrada no estudo. A duração da dor é também desconhecida porque a maioria dos participantes não a conseguiu especificar, sabendo-se, apenas, que para todos os participantes, era superior a 1 ano.

Este estudo também não incluiu o seguimento dos participantes, para além dos 4 meses, pelo que não é possível perceber os efeitos de longo prazo da correcção da hipovitaminose, nem quanto à dor, nem quanto aos restantes parâmetros avaliados.

Foi escolhido o colecalciferol para administração aos participantes por ser uma das formas de vit D mais frequentemente utilizadas na prática clínica e ser potencialmente mais vantajosa para efeitos de suplementação. Além disso, a formulação do Vigantol® permite a administração das doses desejadas. Contudo, é possível questionar se o sistema de “contagotas” poderá ser um método pouco cómodo e de difícil utilização por idosos, que podem ter alterações da visão ou da funcionalidade das mãos, o que pode ter condicionado a correcta adesão à terapêutica, apesar de nenhum dos participantes ter referido qualquer dificuldade.

Ainda em relação à adesão ou, mais exactamente, em relação às desistências do estudo, é de referir que, dos 6 participantes que desistiram, apenas uma era seguida na consulta do investigador, enquanto os restantes 5 eram seguidos por outros médicos. Na verdade, dos 6 doentes pré-seleccionados que não aceitaram participar no estudo, mais uma vez, apenas um era seguido na consulta do investigador, enquanto os restantes 5 eram seguidos por outros médicos. Essa proporção não corresponde àquela que se verifica nos participantes que concluíram o estudo, em que um terço dos participantes (6) era proveniente da consulta do investigador. Esta situação inesperada leva a que se coloque a questão se a relação médico-doente existente entre os participantes e o investigador de algum modo influenciou os resultados, pelo próprio efeito terapêutico da relação médico-doente, eventualmente, agravando um eventual viés de tratamento.

Conclusões

Tanto quanto é do conhecimento do autor, os estudos existentes sobre a relação entre a vit D e dor crónica não são muito abundantes, os que avaliam especificamente idosos são poucos, e os que avaliam a utilização da vit D no tratamento da dor crónica, nomeadamente da dor músculo-esquelética são ainda mais escassos, além de bastante heterogénios. O presente estudo pode, portanto, ter dado um contributo para a melhor compreensão desta situação.

É evidente que nem todos os indivíduos que apresentam hipovitaminose D desenvolvem quadros de dor músculo-esquelética crónica, mas há evidência que sugere que é provável a relação entre as duas condições. Contudo, não está claro se a hipovitaminose D é causa, efeito ou, simplesmente, um epifenómeno das situações de dor crónica. Há também evidência de que o tratamento da hipovitaminose D se relaciona com melhoria da qualidade de vida, nomeadamente, se houver diminuição da intensidade da dor. A melhoria da qualidade de vida é um objectivo que deverá estar sempre presente no tratamento dos doentes, em especial dos doente idosos.

Assim, há necessidade de mais estudos aleatorizados e controlados, especificamente desenhados, preferencialmente com melhor concordância entre os métodos (para permitir a comparação mais adequada entre os estudos) e com amostras de maior dimensão, para possibilitar tirar conclusões definitivas sobre este tema.

De qualquer forma, a vit D tem baixo custo, é bem tolerada nas doses habitualmente utilizadas, e até em doses mais elevadas, e é benéfica a nível da função muscular e da saúde do osso. Além disso, há vários benefícios potenciais, onde se inclui a melhoria dos quadros álgicos, mas também a melhoria do risco cardiovascular e a redução de mortalidade por algumas neoplasias, entre outros. Atendendo, ainda, à elevada prevalência da hipovitaminose D, frequentemente subvalorizada, sobretudo em idosos, e porque a suplementação com vit D é eficaz e segura, deveriam ser mais frequentemente seguidas as recomendações que são favoráveis à suplementação de vit D para todos os indivíduos, a partir dos 65 anos, se possível associada a cálcio. Mas, também atendendo a essa elevada prevalência, a avaliação do *deficit* de vitamina D deveria ser mais frequentemente considerada, designadamente, na avaliação de doentes idosos.

Pela evidência existente até ao momento, embora insuficiente, o tratamento da hipovitaminose D, sobretudo em situações de deficiência mais grave, pode ser um aspecto importante na abordagem do doente idoso com dor músculo-esquelética crónica.

Bibliografia

1. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96 (7): 1911-30.
2. Wolpowitz D, Gilchrest BA. The vitamin D questions: How much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54 (2): 301-17.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357 (3): 266-81.
4. Holick MF. The cutaneous photosynthesis of previtamin D3: a unique photoendocrine system. *J Invest Dermatol.* 1981; 77 (1): 51-8.
5. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006: 129-37.
6. Rosen CJ. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med.* 2011; 364 (3): 248-54.
7. Lamprecht SA, Lipkin M. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms. *Nat Rev Cancer.* 2003; 3 (8): 601-14.
8. Tague SE, Clarke GL, Winter MK, McCarson KE, Wright DE, Smith PG. Vitamin D deficiency promotes skeletal muscle hypersensitivity and sensory hyperinnervation. *J Neurosci.* 2011; 31 (39): 13728-38.
9. Stumpf WE, Sar M, Reid FA, Tanaka Y, DeLuca HF. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science.* 1979; 206 (4423): 1188-90.
10. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80 (6 Suppl): 1689S-96S.
11. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80 (6 Suppl): 1706S9S.
12. Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (6): 3215-24.
13. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95 (2): 471-8.

14. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors and activities in muscle. *J Biol Chem* 1985; 260 (15): 8882-91.
15. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: Definition, prevalence, consequences and correction. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2010; 39 (2): 287-301.
16. Alves M, Bastos M, Leitão F, Marques G, Ribeiro G, Carrilho F. Vitamina D – importância da avaliação laboratorial. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2013; 8 (1):32-9.
17. Binkley N, Krueger D, Lensmeyer G. 25-Hydroxyvitamin D measurement 2009: A review for clinicians. *J Clin Densitom*. 2009; 12 (4): 417-27.
18. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet*. 1998; 351 (9105): 805-6.
19. Hollis BW. Assessment of vitamin D status and definition of a normal circulating range of 25-hydroxyvitamin D. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008; 15 (6): 489-94.
20. Need AG, Nordin BE. Misconceptions-vitamin D insufficiency causes malabsorption of calcium. *Bone*. 2008; 42 (6): 1021-4.
21. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int*. 2002; 13 (3): 187-94.
22. Bartley J. Prevalence of vitamin D deficiency among patients attending a multidisciplinary tertiary pain clinic. *N Z Med J*. 2008; 121 (1286): 57-62.
23. Gloth FM, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG, Tobin JD. Vitamin-D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA*. 1995; 274 (21): 1683-6.
24. Ooms ME, Lips P, Roos JC, van der Vijgh WJ, Popp-Snijders C, Bezemer PD, et al. Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res*. 1995; 10 (8): 1177-84.
25. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78 (12): 1463-70.
26. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr*. 2005; 135 (2): 317-22.
27. Vieth R. Why the optimal requirement for vitamin D₃ is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004; 89-90 (1-5): 575-9.

28. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr.* 1999; 69 (5): 842-56.
29. de Torrenté de la Jara G, Pécoud A, Favrat B. Musculoskeletal pain in female asylum seekers and hypovitaminosis D3. *BMJ.* 2004; 329 (7458): 156-7.
30. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79 (3): 362-71.
31. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr.* 2005; 135 (11): 2739S-48S.
32. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: An international epidemiological investigation. *J Intern Med.* 2006; 260 (3): 245-54.
33. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88 (6): 1519-27.
34. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81 (3): 353-73.
35. Chapuy MC, Schott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter: EPIDOS Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81 (3): 1129-33.
36. Greene-Finestone LS, Berger C, de Groh M, Hanley DA, Hidiroglou N, Sarafin K, et al. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. *Osteoporos Int.* 2011; 22 (5): 1389-99.
37. Gaugris S, Heaney RP, Boonen S, Kurth H, Bantkover JD, Sen SS. Vitamin D inadequacy among post-menopausal women: A systematic review. *QJM.* 2005; 98 (9): 667-76.
38. Lucas JA, Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, Mason BH, Horne AM, et al. Determinants of vitamin D status in older women living in a subtropical climate. *Osteoporos Int.* 2005; 16 (12): 1641-8.
39. Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, Mason BH, Horne AM, Gamble GD, et al. Determinants of vitamin D status in older men living in a subtropical climate. *Osteoporos Int.* 2006; 17 (12): 1742-8.

40. Pisco L, Barros H, Mascarenhas M, Carvalheiro M, Cantista P, Laíns J, et al. Declaração Portuguesa da Vitamina D. 2009.
41. *van der Wielen RPJ, de Groot LCPGM, van Staveren WA, Löwik MRH, van den Berg H, Haller J, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. Lancet. 1995; 346 (8969): 207-10.*
42. Santiago T, Rebelo M, Porto J, Silva N, Vieira J, Costa JMN. Hipovitaminose D em doentes internados num serviço de Medicina Interna. *Acta Med Port.* 2012; 25 (2): 68-76.
43. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87 (4): 1080S-6S.
44. Moan J, Porojnicu AC, Dahlback A, Setlow RB. Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008; 105 (2): 668-73.
45. Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest.* 1993; 91 (6): 2552-5.
46. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Screens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 64 (6): 1165-8.
47. Agarwal KS, Mughal MZ, Upadhyay P, Berry JL, Mawer EB, Puliyl JM. The impact of atmospheric pollution on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi, India. *Arch Dis Child.* 2002; 87 (2): 111-3.
48. Turner MK, Hooten WM, Schmidt JE, Kerkvliet JL, Townsend CO, Bruce BK. Prevalence and clinical correlates of vitamin D inadequacy among patients with chronic pain. *Pain Med.* 2008; 9 (8): 979-84.
49. Adams JS, Hewison M. Hypercalcemia caused by granuloma forming disorders. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006: 200-2.
50. Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid IR. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90 (4): 2122-6.
51. Zhou C, Assem M, Tay JC, Watkins PB, Blumberg B, Schuetz EG, et al. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest.* 2006; 116 (6): 1703-12.

52. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72 (3): 690-3.
53. Bischof MG, Heinze G, Vierhapper H. Vitamin D status and its relation to age and body mass index. *Horm Res.* 2006; 66 (5): 211-5.
54. Lucas R, Costa L, Barros H. Ingestão de cálcio e vitamina D numa amostra urbana de mulheres portuguesas. *Arq Med.* 2005; 19 (1-2): 7-14.
55. Bell NH. Vitamin D metabolism, aging, and bone loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80 (4): 1051.
56. Need AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin C. Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr.* 1993; 58 (6): 882-5.
57. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet.* 1989; 2 (8671): 1104-5.
58. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesize vitamin D₃. *Lancet.* 1982; 1 (8263): 74-6.
59. Smith EL, Walworth NC, Holick MF. Effect of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ on the morphologic and biochemical differentiation of cultured human epidermal keratinocytes grown in serum-free conditions. *J Invest Dermatol.* 1986; 86 (6): 709-14.
60. van de Kerkhof PC. An update on vitamin D₃ analogues in the treatment of psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 1998; 11 (1): 2-10.
61. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, Duermueller U, Theiler R, Stahelin HB, et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J.* 2001; 33 (1): 19-24.
62. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture Prevention with Vitamin D Supplementation. *JAMA.* 2005; 293 (18): 2257-64.
63. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: A meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009; 339: b3692.
64. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int.* 2000; 66 (6): 419-24.

65. Visser M, Deeg DJ, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (12): 5766-72.
66. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA.* 2004; 291 (16): 1999-2006.
67. Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Can colon cancer incidence and death rates be reduced with calcium and vitamin D? *Am J Clin Nutr.* 1991; 54 (1 Suppl): 193S-201S.
68. Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Calcium and vitamin D. Their potential roles in colon and breast cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 889: 107-19.
69. Grant WB, Garland CF. Evidence supporting the role of vitamin D in reducing the risk of cancer. *J Intern Med.* 2002; 252 (2): 178-9.
70. Grau MV, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Beach ML, Church TR, et al. Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95 (23): 1765-71.
71. Tuohimaa P, Tenkanen L, Ahonen M, Lumme S, Jellum E, Hallmans G, et al. Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal, nested case-control study in the Nordic countries. *Int J Cancer.* 2004; 108 (1): 104-8.
72. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005; 97 (1-2): 179-94.
73. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98 (7): 451-9.
74. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control.* 2000; 11 (9): 847-52.
75. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health.* 2006; 96 (2): 252-61.
76. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev.* 2005; 26 (5): 662-87.

77. Majewski S, Skopinska M, Marczak M, Szmurlo A, Bollag W, Jablonska S. Vitamin D3 is a potent inhibitor of tumor cell-induced angiogenesis. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 1996; 1 (1): 97-101.
78. Abbas S, Linseisen J, Slinger T, Kropp S, Mutschelknauss EJ, Flesch-Janys D, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer - results of a large case-control study. *Carcinogenesis.* 2008; 29 (1): 93-9.
79. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: Results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85 (6): 1586-91.
80. Lee JE, Chan AT, Hollis BW, Lee IM, Stampfer MJ, Wu K, et al. Circulating levels of vitamin D and colon and rectal cancer: The Physicians' Health Study and a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Prev Res.* 2011; 4 (5): 735-43.
81. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, Porwit-MacDonald A, Ross G, Glimelius B, et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97 (19): 1466-74.
82. Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet.* 1998; 352 (9129): 709-10.
83. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008; 117 (4): 503-11.
84. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men. *Arch Intern Med.* 2008; 168 (11): 1174-80.
85. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2008; 168 (12): 1340-9.
86. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006; 92 (1): 39-48.
87. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem.* 2003; 88 (2): 327-31.
88. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomized double blind controlled trial. *BMJ.* 2003; 326 (7387): 469.
89. Penna G, Roncari A, Armuchastegui S, Daniel KC, Berti E, Colonna M, et al. Expression of the inhibitory receptor ILT3 on dendritic cells is dispensable for

- induction of CD4+Foxp3+ regulatory T cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Blood*. 2005; 106 (10): 3490-7.
90. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J*. 2001; 15 (14): 2579-85.
91. Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology*. 2002; 181-182: 71-8.
92. Adorini L. Intervention in autoimmunity: the potential of vitamin D receptor agonists. *Cell Immunol*. 2005; 233 (2): 115-24.
93. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med*. 2004; 229 (11): 1136-42.
94. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80 (Suppl 6): 1717S-20S.
95. Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007; 56 (7): 2143-9.
96. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum*. 2004; 50 (1): 72-7.
97. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999; 42 (1): 51-4.
98. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001; 358 (9292): 1500-3.
99. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2008; 93 (6): 512-7.
100. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79 (5): 820-5.
101. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Chest*. 2005; 128 (6): 3792-8.

102. McGrath J, Selten JP, Chant D. Long-term trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration – data from Australia and the Netherlands. *Schizophr Res.* 2002; 54 (3): 199-212.
103. Gloth FM III, Alam W, Hollis B. Vitamin D vs. broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder. *J Nutr Health Aging.* 1999; 3 (1): 5-7.
104. Holló A, Clemens Z, Kamondi A, Lakatos P, Szűcs A. Correction of vitamin D deficiency improves seizure control in epilepsy: a pilot study. *Epilepsy Behav.* 2012; 24 (1): 131-3.
105. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007; 167 (16): 1730-7.
106. Garland CF, Kim JJ, Mohr SB, Gorham ED, Grant WB, Giovannucci EL, et al. Meta-analysis of all-cause mortality according to serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Public Health.* 2014; 104 (8): e43-50.
107. Schöttker B, Ball D, Gellert C, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and overall mortality. A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Ageing Res Rev.* 2013; 12 (2): 708-18.
108. Dietary reference intakes for calcium and vitamin in D. Washington DC, The National Academies Press, 2011.
109. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85 (1): 6-18.
110. George F. Orientação técnica sobre suplemento de Cálcio e Vitamina D em pessoas idosas. Direcção Geral de Saúde. 2008.
111. Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, Fassino V, Mazzei F, D'Erasmo E, et al. Short and long-term variations in serum calciotropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93 (8): 3015-20.
112. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 (11): 5387-91.
113. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68 (4): 854-8.

114. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE, Falconer G, Green CL. Rates of bone loss in postmenopausal women randomly assigned to one of two dosages of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 1995; 61 (5): 1140-5.
115. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med.* 1997; 337 (10): 670-6.
116. Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77 (2): 504-11.
117. Michaëlsson K, Melhus H, Bellocco R, Wolk A. Dietary calcium and vitamin D intake in relation to osteoporotic fracture risk. *Bone.* 2003; 32 (6): 694-703.
118. Informação sobre medicamentos do INFARMED [Internet]. Resumo das características do medicamento: Vigantol 0,5 mg/ml solução oral (aprovado em 25/02/2014). [citado: 2015/05/01]. Disponível em www.infarmed.pt/infomed/inicio.php.
119. Heaney RP. The vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005; 97 (1-2): 13-9.
120. Leavitt SB. Vitamin D – a neglected “analgesic” for chronic musculoskeletal pain; an evidence-based Review & Clinical Practice Guidance. *Pain Treat Top.* 2008; 6 (1): 2-50.
121. Oliveira WS, Moraes N, Santos FC. Vitamina D e dor crónica em idosos. *Rev Dor.* 2013; 14 (3): 223-5.
122. Tague SE, Clarke GL, Winter MK, McCarson KE, Wright DE, Smith PG. Vitamin D deficiency promotes skeletal muscle hypersensitivity and sensory hyperinnervation. *J Neurosci.* 2011; 31 (39): 13728-38.
123. Bergman S. Public health perspective – how to improve the musculoskeletal health of the population. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007; 21 (1): 191-204.
124. Yu HY, Tang FI, Kuo BI, Yu S. Prevalence, interference, and risk factors for chronic pain among Taiwanese community older people. *Pain Manag Nurs.* 2006; 7 (1): 2-11.
125. Martinez JE, Macedo AC, Pinheiro DFC, Novato FC, Jorge CM, Teixeira DT. Perfil clínico e demográfico dos pacientes com dor músculo-esquelética crónica

- acompanhados nos três níveis de atendimento de saúde de Sorocaba. *Act Fisiatr.* 2004; 11 (2): 67-71.
126. Herr KA, Spratt K, Mobily PR, Richardson G. Pain intensity assessment in older adults – Use of experimental pain to compare psychometric properties and usability of selected pain scales with younger adults. *Clin J Pain.* 2004; 20 (4): 207-19.
127. Burckhardt CS, Jones KD. Adult Measures of Pain – The McGill Pain Questionnaire (MPQ), Rheumatoid Arthritis Pain Scale (RAPS), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Verbal Descriptive Scale (VDS), Visual Analog Scale (VAS), and West Haven-Yale Multidisciplinary Pain Inventory (WHYMPI). *Arthritis Care Res.* 2003; 49 (5S): S96-S104.
128. Jones KR, Vojir CP, Hutt E, Fink R. Determining mild, moderate, and severe pain equivalency across pain intensity tools in nursing home residents. *J Rehabil Res Dev.* 2007; 44 (2): 305-14.
129. Taylor LJ, Harris J, Epps CD, Herr KA. Psychometric evaluation of selected pain intensity scales for use with cognitively impaired and cognitively intact older adults. *Rehabil Nurs.* 2005; 30 (2): 55-62.
130. Al Faraj S, Al Mutairi K. Vitamin D deficiency and chronic low back pain in Saudi Arabia. *Spine.* 2003; 28 (2): 177-9.
131. Zeng QY, Chen R, Xiao ZY, Huang SB, Liu Y, Xu JC, et al. Low prevalence of knee and back pain in southeast China; the Shantou COPCORD study. *J Rheumatol.* 2004; 31 (12): 2439-43.
132. Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88 (2): 558S-64S.
133. Heath KM, Elovic EP. Vitamin D deficiency: implications in the rehabilitation centre. *Am J Phys Med Rehabil.* 2006; 85 (11): 916-23.
134. Atherton K, Berry DJ, Parsons T, Macfarlane GJ, Power C, Hypponen E. Vitamin D and chronic widespread pain in a white middle-aged British population: Evidence from a cross-sectional population survey. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 (6): 817-22.
135. Glerup H, Eriksen EF. Acroparaesthesia – a typical finding in vitamin D deficiency. *Rheumatology.* 1999; 38 (5): 482.
136. de Torrenté de la Jara G, Péroud A, Favrat B. Female asylum seekers with musculoskeletal pain: the importance of diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *BMC Fam Pract.* 2006; 7: 4.

137. Gloth FM 3rd, Lindsay JM, Zelesnick LB, Greenough WB 3rd. Can vitamin D deficiency produce an unusual pain syndrome? *Arch Intern Med.* 1991; 151 (8): 1662-4.
138. Badsha H, Daher M, Ooi KK. Myalgias or non-specific muscle pain in Arab or Indo-Pakistani patients may indicate vitamin D deficiency. *Clin Rheumatol.* 2009; 28 (8): 971-3.
139. Schreuder F, Bernsen RMD, van der Wouden JC. Vitamin D Supplementation for nonspecific musculoskeletal pain in Non-Western immigrants: A randomized controlled trial. *Ann Fam Med.* 2012; 10 (6): 503-9.
140. Annweiler C, Montero-Odasso M, Schott AM, Berrut G, Fantino B, Beauchet O. Fall prevention and vitamin D in the elderly: an overview of the key role of the non-bone effects. *J Neuroeng Rehabil.* 2010; 7: 50.
141. Tague SE, Smith PG. Vitamin D receptor and enzyme expression in dorsal root ganglia of adult female rats: modulation by ovarian hormones. *J Chem Neuroanat.* 2011; 41 (1): 1-12.
142. Maggi CA. Tachykinins and calcitonin gene-related peptide (CGRP) as co-transmitters released from peripheral endings of sensory nerves. *Prog Neurobiol.* 1995; 45 (1): 1-98.
143. Lee P, Chen R. Vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain. *Arch Intern Med.* 2008; 168 (7): 771-2.
144. Holick MF. Vitamin D deficiency: What a pain it is. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78 (12): 1457-9.
145. Mascarenhas R, Mobarhan S. Hypovitaminosis D-induced pain. *Nutr Rev.* 2004; 62 (9): 354-9.
146. Masood H, Narang AP, Bhat IA, Shah GN. Persistent limb pain and raised serum alkaline phosphatase the earliest markers of subclinical hypovitaminosis D in Kashmir. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1989; 33 (4): 259-61.
147. Stannus OP, Jones G, Blizzard L, Cicuttini FM, Ding C. Associations between serum levels of inflammatory markers and change in knee pain over 5 years in older adults: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (4): 535-40.
148. Hutchinson MR, Bland ST, Johnson KW et al. Opioid-induced glial activation: mechanisms of activation and implications for opioid analgesia, dependence and reward. *Scientific World Journal.* 2007; 7: 98-111.

149. Kiraly SJ, Kiraly MA, Hawe RD, Makhani N. Vitamin D as a neuroactive substance: review. *Scientific World Journal*. 2006; 6: 125-39.
150. Wu J, Lin Q, McAdoo DJ, Willis WD. Nitric oxide contributes to central sensitization following intradermal injection of capsaicin. *Neuroreport*. 1998; 9 (4): 589-92.
151. Heidari B, Shirvani JS, Firouzjahi A, Heidari P, Hajian-Tilaki KO. Association between nonspecific skeletal pain and vitamin D deficiency. *Int J Rheum Dis*. 2010; 13 (4): 340-6.
152. Francis RM, Selby PL. Osteomalacia. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1997; 11 (1): 145-63.
153. Russo CR, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Di Iorio A, Volpato S, et al. Aging bone in men and women: Beyond changes in bone mineral density. *Osteoporos Int*. 2003; 14 (7): 531-8.
154. Russo CR, Lauretani F, Seeman E, Bartali B, Bandinelli S, Di Iorio A, et al. Structural adaptations to bone loss in aging men and women. *Bone*. 2006; 38 (1): 112-8.
155. Nellen JFJB, Smulders YM, Frissen PHJ, Slaats EH, Silberbusch J. Hypovitaminosis D in immigrant women: Slow to be diagnosed. *BMJ*. 1996; 312 (7030): 570-2.
156. Muraki S, Dennison E, Jameson K, Boucher BJ, Akune T, Yoshimura N, et al. Association of vitamin D status with knee pain and radiographic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011; 19 (11): 1301-6.
157. Wandless I, Jarvis S, Evans JG, Aird EG, Stevens J. Vitamin D3 in osteoporosis. *Br Med J*. 1980; 280 (6227): 1320.
158. Schwalfenberg G. Improvement of chronic back pain or failed back surgery with vitamin D repletion: a case series. *J Am Board Fam Med*. 2009; 22 (1): 69-74.
159. McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B, et al. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1996; 125 (5): 353-9.
160. Zhang Y, Hannan MT, Chaisson CE, McAlindon TE, Evans SR, Aliabadi P, et al. Bone mineral density and risk of incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in women: The Framingham Study. *J Rheumatol*. 2000; 27 (4): 1032-7.

161. Knusten KV, Brekke M, Gjelstad S, Lagerlov P. Vitamin D status in patients with musculoskeletal pain, fatigue and headache: A cross-sectional descriptive study in a multi-ethnic general practice in Norway. *Scand J Prim Health Care*. 2010; 28 (3): 166-71.
162. Prakash S, Shah ND. Chronic tension-type headache with vitamin D deficiency: Casual or causal association? *Headache*. 2009; 49 (8): 1214-22.
163. Lips P, Binkley N, Pfeifer M, et al. Once-weekly dose of 8400 IU vitamin D3 compared with placebo: effects on neuromuscular function and tolerability in older adults with vitamin D insufficiency. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91 (4): 985-91.
164. Arvold DS, Odean MJ, Dornfeld MP, et al. Correlation of symptoms with vitamin D deficiency and symptom response to cholecalciferol treatment: a randomized controlled trial. *Endocr Pract*. 2009; 15 (3): 203-12.
165. Faulkner KA, Cauley JA, Zmuda JM, Landsittel DP, Newman AB, Studenski SA, et al. Higher 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentrations associated with lower fall rates in older community-dwelling women. *Osteoporos Int*. 2006; 17 (9): 1318-28.
166. Gopinath K, Danda D. Supplementation of 1,25 dihydroxy vitamin D3 in patients with treatment naive early rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *Int J Rheum Dis* 2011;14:332-9.
167. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80 (3): 752-8.
168. Hicks GE, Shardell M, Miller RR, Bandinelli S, Guralnik J, Cherubini A, et al. Associations between vitamin D status and pain in older adults: The invecchiare in Chianti Study. *J Am Geriatr Soc*. 2008; 56 (5): 785-91.
169. Laslett LL, Quinn S, Burgess JR, Parameswaran V, Winzenberg TM, Jones G, et al. Moderate vitamin D deficiency is associated with changes in knee and hip pain in older adults: a 5-year longitudinal study. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (4): 697-703.
170. Helliwell PS, Ibrahim GH, Karim Z, Sokoll K, Johnson H. Unexplained musculoskeletal pain in people of South Asian ethnic group referred to a rheumatology clinic – relationship to biochemical osteomalacia, persistence over time and response to treatment with calcium and vitamin D. *Clin Exp Rheumatol*. 2006; 24 (4): 424-7.

171. Warner AE, Arnsperger SA. Diffuse musculoskeletal pain is not associated with low vitamin D levels or improved by treatment with vitamin D. *J Clin Rheumatol*. 2008;14:12-16.
172. Straube S, Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Vitamin D and chronic pain. *Pain*. 2009; 141 (1-2): 10-3.
173. Straube S, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD007771.
174. Wicherts IS, Boeke AJ, van der Meer IM, van Schoor NM, Knol DL, Lips P. Sunlight exposure or vitamin D supplementation for vitamin D-deficient non-western immigrants: a randomized clinical trial. *Osteoporos Int*. 2011; 22 (3): 873-82.
175. Sakalli H, Arslan D, Yucel AE. The effect of oral and parenteral vitamin D supplementation in the elderly: a prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled study. *Rheumatol Int*. 2012; 32 (8): 2279-83.
176. Duque AS, Gruner H, Clara, JG, Ermida JG, Veríssimo MT. Avaliação Geriátrica. Núcleo de Estudos de Geriatria da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna. 20 p.
177. Araújo F, Pais-Ribeiro J, Oliveira A, Pinto C, Martins T. Validação da escala de Lawton e Brody numa amostra de idosos não institucionalizados. *Actas do 7º Congresso Nacional de Psicologia da Saúde*. Lisboa: ISPA; 2008: 217-20.
178. Dias JA, Ovando AC, Kulkamp W, Júnior NGB. Força de preensão palmar: métodos de avaliação e fatores que influenciam a medida. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum*. 2010; 12 (3): 209-16.
179. Pocinho MTS. Factores Socioculturais, depressão e suicídio no idoso alentejano [tese de doutoramento]. [Porto]: Universidade do Porto, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar; 2007. 290 p.
180. Loureiro MHVS. Validação do “Mini Nutricional Assessment” em idosos [dissertação de mestrado]. [Coimbra]: Universidade de Coimbra, Faculdade de Medicina; 2008. 143 p.
181. Reenen M, Oppe M. EQ-5D-3L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 5.1. Roterdão, Holanda: EuroQol Research Foundation; 2015. 25 p.

182. Ferreira PL, Ferreira LN, Pereira LN. Contributos para a validação da versão portuguesa da EQ-5D. *Acta Med Port.* 2013; 26 (6): 664-75.
183. DiaSorin Inc. LIAISON® 25 OH D TOTAL Assay (REF 310600). [citado: 2015/06/23]. Disponível em www.diasorin.com.
184. DiaSorin Inc. LIAISON® 1-84 PTH Assay (REF 310630). [citado: 2015/06/23]. Disponível em www.diasorin.com.
185. Siemens Helthcare Diagnosis. Dimension Vista® System – Flex® reagent cartridge CA (REF K1023). 2014/07/28.
186. Siemens Helthcare Diagnosis. Dimension Vista® System – Flex® reagent cartridge ALB (REF K1013). 2013/08/20.
187. Helliwell M. Rheumatic symptoms in primary hyperparathyroidism. *Postgrad Med J.* 1983; 59 (690): 236-40.

Anexo I – Escalas utilizadas para a avaliação dos participantes

Escala de Descritores Verbais (adaptada)

0	1	2	3	4	5	6
sem dor	dor fraca	dor ligeira	dor moderada	dor intensa	dor extrema	a pior dor possível

Escala de Katz (versão portuguesa)

Para cada ABVD o idoso é classificado como Dependente (0) ou Independente (1). Se o idoso recusa, ou não está habituado a fazer determinada ABVD, classifica-se como Dependente nessa actividade.

1 - BANHO

(1) Independente (necessita de ajuda apenas para lavar uma parte do corpo, p.ex. costas ou extremidades)

(0) Dependente (necessita de ajuda para lavar mais que uma parte do corpo; necessita de ajuda para entrar e sair da banheira; não se lava sozinho)

2 - VESTIR

(1) Independente (escolhe a roupa adequada, veste-a e aperta-a; exclui atar os sapatos)

(0) Dependente (precisa de ajuda para se vestir; não é capaz de se vestir)

3 - UTILIZAÇÃO DA SANITA

(1) Independente (não necessita de ajuda para entrar e sair do wc; usa a sanita, limpa-se e veste-se adequadamente; pode usar urinol pela noite)

(0) Dependente (usa urinol ou arrastadeira ou necessita de ajuda para aceder e utilizar a sanita)

4 - TRANSFERÊNCIA (cama / cadeirão)

(1) Independente (não necessita de ajuda para sentar-se ou levantar-se de uma cadeira nem para entrar ou sair da cama; pode usar ajudas técnicas, p.ex. bengala)

(0) Dependente (necessita de alguma ajuda para se deitar ou levantar da cama/ cadeira; está acamado)

5 - CONTINÊNCIA (vesical / fecal)

(1) Independente (controlo completo da micção e defecação)

(0) Dependente (incontinência total ou parcial vesical e/ou fecal; utilização de enemas, algália, urinol ou arrastadeira)

6 - ALIMENTAÇÃO

(1) Independente (leva a comida do prato à boca sem ajuda; exclui cortar a carne)

(0) Dependente (necessita de ajuda para comer; não come em absoluto ou necessita de nutrição entérica / parentérica)

PONTUAÇÃO:

Dependência total 0

Dependência grave 1-2

Dependência moderada 3-4

Dependência ligeira 5

Independência total 6

Escala de Lawton & Brody (versão portuguesa)

Cada AIVD tem vários níveis de dependência (3 a 5). Para cada AIVD o idoso é classificado como Dependente (0 pontos) ou Independente (1 ponto). No caso dos homens não se contabilizam a preparação das refeições, as tarefas domésticas e a lavagem da roupa.

1 - UTILIZAÇÃO DO TELEFONE

- (1) Utiliza o telefone por iniciativa própria
- (1) É capaz de marcar bem alguns números familiares
- (1) É capaz de pedir para telefonar, mas não é capaz de marcar
- (0) Não é capaz de usar o telefone

2 - FAZER COMPRAS

- (1) Realiza todas as compras necessárias independentemente
- (0) Realiza independentemente pequenas compras
- (0) Necessita de ir acompanhado para fazer qualquer compra
- (0) É totalmente incapaz de comprar

3 - PREPARAÇÃO DAS REFEIÇÕES

- (1) Organiza, prepara e serve as refeições sozinho e adequadamente
- (0) Prepara adequadamente as refeições se se fornecem os alimentos
- (0) Prepara, aquece e serve as refeições, mas não segue uma dieta adequada
- (0) Necessita que lhe preparem e sirvam as refeições

4 - TAREFAS DOMÉSTICAS

- (1) Mantém a casa sozinho ou com ajuda ocasional (trabalhos pesados)
- (1) Realiza tarefas ligeiras, como lavar pratos ou fazer a cama
- (1) Realiza tarefas ligeiras, mas não pode manter um nível adequado de limpeza
- (0) Necessita de ajuda em todas as tarefas domésticas
- (0) Não participa em nenhuma tarefa doméstica

5 - LAVAGEM DA ROUPA

- (1) Lava sozinho toda a sua roupa
- (1) Lava sozinho pequenas peças de roupa
- (0) A lavagem da roupa tem de ser feita por terceiros

6 - UTILIZAÇÃO DE MEIOS DE TRANSPORTE

- (1) Viaja sozinho em transporte público ou conduz o seu próprio carro
- (1) É capaz de apanhar um táxi, mas não usa outro transporte
- (1) Viaja em transportes públicos quando vai acompanhado
- (0) Só utiliza o táxi ou o automóvel com ajuda de terceiros
- (0) Não viaja

7- MANEJO DA MEDICAÇÃO

- (1) É capaz de tomar a medicação à hora e dose correctas
- (0) Toma a medicação se a dose é preparada previamente
- (0) Não é capaz de administrar a sua medicação

8 - RESPONSABILIDADE DE ASSUNTOS FINANCEIROS

- (1) Encarrega-se de assuntos financeiros sozinho
- (1) Realiza as compras diárias, mas necessita de ajuda em grandes compras e no banco
- (0) Incapaz de manusear o dinheiro

PONTUAÇÃO

Mulher		Homem
0-1	Dependência total	0
2-3	Dependência grave	1
4-5	Dependência moderada	2-3
6-7	Dependência ligeira	4
8	Independente	5

Escala de Depressão Geriátrica de Yesavage – versão curta (versão portuguesa)

As respostas sugestivas de existência de depressão correspondem a 1 ponto.

	Sim	Não
1. Está satisfeito com a sua vida?	0	1
2. Abandonou muitos dos seus interesses e actividades?	1	0
3. Sente que a sua vida está vazia?	1	0
4. Sente-se frequentemente aborrecido?	1	0
5. Na maior parte do tempo está de bom humor?	0	1
6. Tem medo de que algo de mal lhe aconteça?	1	0
7. Sente-se feliz na maior parte do tempo?	0	1
8. Sente-se frequentemente abandonado / desamparado?	1	0
9. Prefere ficar em casa, a sair e fazer coisas novas?	1	0
10. Sente que tem mais problemas de memória do que os outros da sua idade?	1	0
11. Actualmente, acha que é maravilhoso estar vivo?	0	1
12. Sente-se inútil?	1	0
13. Sente-se cheio de energia?	0	1
14. Sente-se sem esperança?	1	0
15. Acha que as outras pessoas estão melhores que o/a Sr./Sr.ª?	1	0

PONTUAÇÃO

Sem depressão 0-5

Depressão ligeira 6-10

Depressão grave 11-15

Escala Mini Nutritional Assessment – MNA® (versão portuguesa)

Mini Nutritional Assessment
MNA®Nestlé
Nutrition Institute

Apelido:

Nome:

Sexo:

Idade:

Peso, kg:

Altura, cm:

Data:

Responda à secção "triagem", preenchendo as caixas com os números adequados. Some os números da secção "triagem". Se a pontuação obtida for igual ou menor que 11, continue o preenchimento do questionário para obter a pontuação indicadora de desnutrição.

Triagem

A Nos últimos três meses houve diminuição da ingestão alimentar devido a perda de apetite, problemas digestivos ou dificuldade para mastigar ou deglutir?

- 0 = diminuição grave da ingestão
1 = diminuição moderada da ingestão
2 = sem diminuição da ingestão

☐

B Perda de peso nos últimos 3 meses

- 0 = superior a três quilos
1 = não sabe informar
2 = entre um e três quilos
3 = sem perda de peso

☐

C Mobilidade

- 0 = restrito ao leito ou à cadeira de rodas
1 = deambula mas não é capaz de sair de casa
2 = normal

☐

D Passou por algum stress psicológico ou doença aguda nos últimos três meses?

- 0 = sim 2 = não

☐

E Problemas neuropsicológicos

- 0 = demência ou depressão graves
1 = demência ligeira
2 = sem problemas psicológicos

☐

F Índice de Massa Corporal (IMC = peso[kg] / estatura [m²])

- 0 = IMC < 19
1 = 19 ≤ IMC < 21
2 = 21 ≤ IMC < 23
3 = IMC ≥ 23

☐

Pontuação da Triagem (subtotal, máximo de 14 pontos)

☐

12-14 pontos: estado nutricional normal

8-11 pontos: sob risco de desnutrição

0-7 pontos: desnutrido

Para uma avaliação mais detalhada, continue com as perguntas G-R.

Avaliação global

G O doente vive na sua própria casa (não em instituição geriátrica ou hospital)

- 1 = sim 0 = não

☐

H Utiliza mais de três medicamentos diferentes por dia?

- 0 = sim 1 = não

☐

I Lesões de pele ou escaras?

- 0 = sim 1 = não

☐

J Quantas refeições faz por dia?

- 0 = uma refeição
1 = duas refeições
2 = três refeições

☐

K O doente consome:

- pelo menos uma porção diária de leite ou derivados (leite, queijo, iogurte)?
- duas ou mais porções semanais de leguminosas ou ovos?
- carne, peixe ou aves todos os dias?

sim ☐ não ☐sim ☐ não ☐sim ☐ não ☐

0.0 = nenhuma ou uma resposta «sim»

0.5 = duas respostas «sim»

1.0 = três respostas «sim»

☐☐

L O doente consome duas ou mais porções diárias de fruta ou produtos hortícolas?

- 0 = não 1 = sim

☐

M Quantos copos de líquidos (água, sumo, café, chá, leite) o doente consome por dia?

- 0.0 = menos de três copos
0.5 = três a cinco copos
1.0 = mais de cinco copos

☐☐

N Modo de se alimentar

- 0 = não é capaz de se alimentar sozinho
1 = alimenta-se sozinho, porém com dificuldade
2 = alimenta-se sozinho sem dificuldade

☐

O O doente acredita ter algum problema nutricional?

- 0 = acredita estar desnutrido
1 = não sabe dizer
2 = acredita não ter um problema nutricional

☐

P Em comparação com outras pessoas da mesma idade, como considera o doente a sua própria saúde?

- 0.0 = pior
0.5 = não sabe
1.0 = igual
2.0 = melhor

☐☐

Q Perímetro braquial (PB) em cm

- 0.0 = PB < 21
0.5 = 21 ≤ PB < 22
1.0 = PB ≥ 22

☐☐

R Perímetro da perna (PP) em cm

- 0 = PP < 31
1 = PP ≥ 31

☐

Avaliação global (máximo 16 pontos)

☐☐

Pontuação da triagem

☐☐

Pontuação total (máximo 30 pontos)

☐☐

Avaliação do Estado Nutricional

de 24 a 30 pontos

☐

estado nutricional normal

de 17 a 23,5 pontos

☐

sob risco de desnutrição

menos de 17 pontos

☐

desnutrido

Referências

1. Velaz S, Vilard H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. *J Nutr Health Aging*. 2008; 10:456-465.
2. Rubenstein LZ, Harker JO, Selva A, Guigoz Y, Velaz S. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). *J Gerontol*. 2001; 56A: M385-377.
3. Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? *J Nutr Health Aging*. 2008; 10:466-467.

© Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners

© Nestlé, 1994, Revision 2009. NEST200 12/99 10M

Para mais informações: www.mna-elderly.com

Questionário EQ-5D-3L (versão portuguesa)

Assinale com uma cruz (assim ☒) um quadrado de cada um dos seguintes grupos, indicando qual das afirmações melhor descreve o seu estado de saúde hoje.

Mobilidade

- Não tenho problemas em andar ☐
- Tenho alguns problemas em andar ☐
- Tenho de estar na cama ☐

Cuidados Pessoais

- Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais ☐
- Tenho alguns problemas em lavar-me ou vestir-me ☐
- Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho/a ☐

Atividades Habituais (*ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer*)

- Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais ☐
- Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais ☐
- Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais ☐

Dor/Mal-estar

- Não tenho dores ou mal-estar ☐
- Tenho dores ou mal-estar moderados ☐
- Tenho dores ou mal-estar extremos ☐

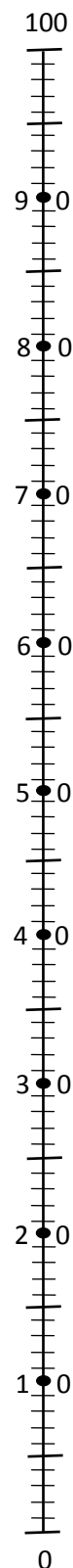
Ansiedade/Depressão

- Não estou ansioso/a ou deprimido/a ☐
- Estou moderadamente ansioso/a ou deprimido/a ☐
- Estou extremamente ansioso/a ou deprimido/a ☐

Para ajudar as pessoas a definir o seu bom ou mau estado de saúde, desenhámos uma escala (semelhante a um termómetro) na qual o melhor estado de saúde que possa imaginar é marcado por 100 e o pior estado de saúde que possa imaginar é marcado por 0.

Gostaríamos que indicasse nesta escala quão bom ou mau é, na sua opinião, o seu estado de saúde hoje. Por favor, desenhe uma linha a partir do quadrado que se encontra abaixo, até ao ponto da escala que melhor indica o seu estado de saúde hoje.

O seu estado
de saúde



Anexo II – Tabelas com a estatística dos testes de hipóteses utilizados

Testes de ajustamento à distribuição Normal

Tabela 1 - Testes de ajustamento à distribuição Normal para a 25(OH)D

	Shapiro-Wilk		
	statistic	df	Sig.
25(OH)D – diferença	0,970	18	0,801
25(OH)D – diferença (homens)	0,958	6	0,803
25(OH)D – diferença (mulheres)	0,965	12	0,848
25(OH)D – diferença (< 75 anos)	0,948	9	0,664
25(OH)D – diferença (\geq 75 anos)	0,905	9	0,284

Tabela 2 - Testes de ajustamento à distribuição Normal para a PTH

	Shapiro-Wilk		
	statistic	df	Sig.
PTH – diferença	0,923	18	0,144
PTH – diferença (homens)	0,970	6	0,891
PTH – diferença (mulheres)	0,870	12	0,065
PTH – diferença (< 75 anos)	0,962	9	0,821
PTH – diferença (\geq 75 anos)	0,921	9	0,405

Tabela 3 - Testes de ajustamento à distribuição Normal para a preensão palmar (mão dominante)

	Shapiro-Wilk		
	statistic	df	Sig.
Pr. palmar mão dominante – diferença	0,974	18	0,876
Pr. palmar mão dominante – diferença (homens)	0,905	6	0,405
Pr. palmar mão dominante – diferença (mulheres)	0,915	12	0,250
Pr. palmar mão dominante – diferença (< 75 anos)	0,988	9	0,994
Pr. palmar mão dominante – diferença (\geq 75 anos)	0,926	9	0,447

Tabela 4 - Testes de ajustamento à distribuição Normal para a prensão palmar (mão não dominante)

	Shapiro-Wilk		
	statistic	df	Sig.
Pr. palmar mão não dominante – diferença	0,952	18	0,465
Pr. palmar mão não dominante – diferença (homens) *	0,833	6	0,114
Pr. palmar mão não dominante – diferença (mulheres)	0,974	12	0,951
Pr. palmar mão não dominante – diferença (< 75 anos)	0,964	9	0,836
Pr. palmar mão não dominante – diferença (\geq 75 anos)	0,973	9	0,915

* a distribuição apresenta *outliers* extremos

Tabela 5 - Testes de ajustamento à distribuição Normal para o índice descritivo EQ-5D

	Shapiro-Wilk		
	statistic	df	Sig.
EQ-5D descritivo – diferença	0,908	18	0,078
EQ-5D descritivo – diferença (homens)	0,955	6	0,779
EQ-5D descritivo – diferença (mulheres)	0,899	12	0,154
EQ-5D descritivo – diferença (< 75 anos)	0,871	9	0,126
EQ-5D descritivo – diferença (\geq 75 anos)	0,866	9	0,113

Tabela 6 - Testes de ajustamento à distribuição Normal para a EQ VAS

	Shapiro-Wilk		
	statistic	df	Sig.
EQ-VAS – diferença	0,888	17	0,042

Testes de hipóteses para comparação entre as observações iniciais e finais

Tabela 7 – Teste t-pares para a 25(OH)D

	Paired Differences							
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper	t	df	Sig. (2- tailed)
25(OH)D inicial - 25(OH)D final	-16,5000	11,1453	2,6270	-22,0425	-10,9575	-6,281	17	0,000
25(OH)D inicial - 25(OH)D final (homens)	-16,8000	9,3674	3,8242	-26,6305	-6,9695	-4,393	5	0,007
25(OH)D inicial - 25(OH)D final (mulheres)	-16,3500	12,3295	3,5592	-24,1838	-8,5162	-4,594	11	0,001
25(OH)D inicial - 25(OH)D final (<75 anos)	-17,3778	11,8261	3,9420	-26,4681	-8,2874	-4,408	8	0,002
25(OH)D inicial - 25(OH)D final (≥ 75 anos)	-15,6222	11,0623	3,6874	-24,1255	-7,1190	-4,237	8	0,003

Tabela 8 – Teste t-pares para a PTH

	Paired Differences							
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper	t	df	Sig. (2-tailed)
PTH inicial - PTH final	6,472	16,061	3,786	-1,515	14,459	1,710	17	0,106
PTH inicial - PTH final (homens)	14,300	23,227	9,482	-10,075	38,675	1,508	5	0,192
PTH inicial - PTH final (mulheres)	2,558	10,164	2,934	-3,900	9,016	,872	11	0,402
PTH inicial - PTH final (<75 anos)	5,522	10,262	3,421	-2,366	13,410	1,614	8	0,145
PTH inicial - PTH final (≥75 anos)	7,422	20,996	6,999	-8,717	23,561	1,061	8	0,320

Tabela 9 – Teste do sinal para a escala de Katz (ABVD's)

	Frequencies				Test Statistics
	Negative Differences	Positive Differences	Ties	Total	Exact Sig. (2-tailed) ^a
ABVD final - ABVD inicial	1	1	16	18	1,000
ABVD final - ABVD inicial (homens)	0	0	6	6	1,000
ABVD final - ABVD inicial (mulheres)	1	1	10	12	1,000
ABVD final - ABVD inicial (<75 anos)	1	0	8	9	1,000
ABVD final - ABVD inicial (≥75 anos)	0	1	8	9	1,000

a. Binomial distribution used.

Tabela 10 – Teste do sinal para a escala de Lawton & Browdy (AIVD's)

	Frequencies				Test Statistics
	Negative Differences	Positive Differences	Ties	Total	Exact Sig. (2-tailed) ^a
AIVD final - AIVD inicial	3	1	14	18	0,625
AIVD final - AIVD inicial (homens)	0	0	6	6	1,000
AIVD final - AIVD inicial (mulheres)	3	1	8	12	0,625
AIVD final - AIVD inicial (<75 anos)	1	0	8	9	1,000
AIVD final - AIVD inicial (≥75 anos)	2	1	6	9	1,000

a. Binomial distribution used.

Tabela 11 – Teste t-pares para a força de preensão palmar (mão dominante)

	Paired Differences							
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper	t	df	Sig. (2-tailed)
Pr. palmar mão dom. inicial - Pr. palmar mão dom. final	-0,1667	4,7940	1,1300	-2,5507	2,2173	-0,147	17	0,884
Pr. palmar mão dom. inicial - Pr. palmar mão dom. final (homens)	-3,9000	4,3968	1,7950	-8,5142	,7142	-2,173	5	0,082
Pr. palmar mão dom. inicial - Pr. palmar mão dom. final (mulheres)	1,7000	3,9150	1,1302	-,7875	4,1875	1,504	11	0,161
Pr. palmar mão dom. inicial - Pr. palmar mão dom. final (<75 anos)	0,9222	5,5220	1,8407	-3,3223	5,1668	0,501	8	0,630
Pr. palmar mão dom. inicial - Pr. palmar mão dom. final (≥75 anos)	-1,2556	3,9595	1,3198	-4,2991	1,7880	-0,951	8	0,369

Tabela 12 – Teste t-pares para a força de preensão palmar (mão não dominante)

	Paired Differences							
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper	t	df	Sig. (2-tailed)
Pr. palmar mão não dom. inicial - Pr. palmar mão não dom. final	0,5278	4,1402	0,9758	-1,5311	2,5866	0,541	17	0,596
Pr. palmar mão não dom. inicial - Pr. palmar mão não dom. final (mulheres)	1,8167	3,6133	1,0431	-0,4791	4,1125	1,742	11	0,109
Pr. palmar mão não dom. inicial - Pr. palmar mão não dom. final (<75 anos)	-0,0778	5,4945	1,8315	-4,3012	4,1457	-0,042	8	0,967
Pr. palmar mão não dom. inicial - Pr. palmar mão não dom. final (≥75 anos)	1,1333	2,3259	0,7753	-0,6545	2,9212	1,462	8	0,182

Tabela 13 – Teste de Wilcoxon para a força de preensão palmar (mão não dominante) – homens

	Frequencies								Test Statistics	
	Negative Ranks			Positive Ranks			Ties	Total	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
	N	Mean Rank	Sum of Ranks	N	Mean Rank	Sum of Ranks				
Pr. palmar mão não dom. inicial - Pr. palmar mão não dom. final (homens)	1	4,00	4,00	5	3,40	17,00	0	6	-1,363 ^a	0,173

a. Based on negative ranks.

Tabela 14 – Teste do sinal para a Escala de Depressão Geriátrica

	Frequencies				Test Statistics
	Negative Differences	Positive Differences	Ties	Total	Exact Sig. (2-tailed) ^a
EDG final - EDG inicial	6	1	11	18	0,125
EDG final - EDG inicial (homens)	3	0	3	6	0,250
EDG final - EDG inicial (mulheres)	3	1	8	12	0,625
EDG final - EDG inicial (<75 anos)	2	0	7	9	0,500
EDG final - EDG inicial (≥75 anos)	4	1	4	9	0,375

a. Binomial distribution used.

Tabela 15 – Teste do sinal para a escala MNA®

	Frequencies				Test Statistics
	Negative Differences	Positive Differences	Ties	Total	Exact Sig. (2-tailed) ^a
MNA final - MNA inicial	2	3	13	18	1,000
MNA final - MNA inicial (homens)	1	1	4	6	1,000
MNA final - MNA inicial (mulheres)	1	2	9	12	1,000
MNA final - MNA inicial (<75 anos)	2	0	7	9	0,500
MNA final - MNA inicial (≥75 anos)	0	3	6	9	0,250

a. Binomial distribution used.

Tabela 16 – Teste t-pares para o índice descritivo EQ-5D

	Paired Differences							
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Lower	Upper	t	df	Sig. (2-tailed)
EQ-5D desc. inicial - EQ-5D desc. final	-0,214500	0,300158	0,070748	-0,363765	-0,065235	-3,032	17	0,008
EQ-5D desc. inicial - EQ-5D desc. final (homens)	-0,150167	0,143984	0,058781	-0,301269	0,000935	-2,555	5	0,051
EQ-5D desc. inicial - EQ-5D desc. final (mulheres)	-0,246667	0,355567	0,102643	-0,472583	-0,020750	-2,403	11	0,035
EQ-5D desc. inicial - EQ-5D desc. final (<75 anos)	-0,285333	0,378052	0,126017	-0,575930	0,005263	-2,264	8	0,053
EQ-5D desc. inicial - EQ-5D desc. final (≥75 anos)	-0,143667	0,192973	0,064324	-0,291999	0,004666	-2,233	8	0,056

Tabela 17 – Teste de Wilcoxon para a EQ VAS

	Frequencies								Test Statistics	
	Negative Ranks			Positive Ranks			Ties	Total	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
	N	Mean Rank	Sum of Ranks	N	Mean Rank	Sum of Ranks				
EQ VAS final - EQ VAS inicial	3	5,00	15,00	7	5,71	40,00	7	17	-1,292 ^a	0,196
EQ VAS final - EQ VAS inicial (homens)	2	2,25	4,50	1	1,50	1,50	2	5	-0,816 ^b	0,414
EQ VAS final - EQ VAS inicial (mulheres)	1	3,00	3,00	6	4,17	25,00	5	12	-1,876 ^a	0,061
EQ VAS final - EQ VAS inicial (<75 anos)	2	1,50	3,00	2	3,50	7,00	5	9	-0,736 ^a	0,461
EQ VAS final - EQ VAS inicial (≥75 anos)	1	5,00	5,00	5	3,20	16,00	2	8	-1,166 ^a	0,244

a. Based on negative ranks.

b. Based on positive ranks.